

Aus der  
Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin  
(Leiter: Prof. Dr. med. T. Löscher)  
der Medizinischen Poliklinik  
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke)  
Standort Innenstadt  
Klinikum der Ludwig – Maximilians Universität München

**Verlauf der Malariaimporte nach Deutschland im  
Zeitraum 1993 bis 2005 und Einfluss der Änderung  
der Empfehlungen zur Malariaphylaxe im  
Jahre 2000.**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig – Maximilians Universität zu München

Vorgelegt von  
Thomas Stingl  
aus Freetown/Sierra Leone  
2007

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Professor Dr. med. Hans Dieter Nothdurft

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. H. Rinder

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 22.11.2007

Meinen Eltern und meiner Schwester Tina gewidmet

## **Inhaltsverzeichnis:**

### **1. Malaria bei Reisenden**

- 1.1 Definition und globale Bedeutung der Malaria der Gegenwart
- 1.2 Problemstellung und Zielsetzung vorliegender Arbeit
- 1.3 Reisen, Reisende und Malaria: historische Entwicklungen
- 1.4 Einführung in die Parasitologie, Pathogenese, Immunität, Klinik und Diagnostik
- 1.5 Aktualisierter Stand der Malariaphylaxe und Notfall – Selbsttherapie
- 1.6 Faktoren, die das Malariarisiko in Reisegebieten bestimmen

### **2. Material, Methodik und Auswertung**

- 2.1 Patientengut
- 2.2 Reisende aus Deutschland in malariaendemische Gebiete

### **3. Ergebnisse**

- 3.1 Übersicht der Malariaeinschleppungen nach Deutschland 1993 bis 2005
- 3.2 Anzahl der Reisenden in die hier untersuchten Malariarisikogebiete
- 3.3 Verlauf der Malaria-Inzidenz pro 100.000 Reisende und Jahr zwischen 1993 und 2005

### **4. Diskussion**

Einleitung in die Diskussion

- 4.1 Malariaerkrankungen in Deutschland 1993 bis 2005
  - 4.1.1 Verlauf der registrierten Fälle
  - 4.1.2 Geschlechter- und Altersverteilung
  - 4.1.3 Diagnosestellung und Jahreszeit
  - 4.1.4 Erregerspezies

#### 4.1.5 Prophylaxeverhalten

#### 4.1.6 Importierte Malaria in anderen europäischen Ländern

### 4.2 Importierte Malaria und die Entwicklung der Reisehäufigkeit von 1993 bis 2005

### 4.3 Umbruch der Prophylaxe-Empfehlungen im Jahre 2000; Einfluss auf den Verlauf der importierten Malaria in Deutschland

### 4.4 Kritische Betrachtungen

#### 4.4.1 Meldesystem für importierte Malaria

#### 4.4.2 Zuverlässigkeit der Registrierung der Malariafälle

#### 4.4.3 Zuverlässigkeit der Daten zum Prophylaxeverhalten

#### 4.4.4 Zuverlässigkeit der Reisezahlen

## **5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung**

## **6. Literaturverzeichnis**

## **7. Tabellen-, Abbildungs- und Abkürzungsverzeichnis**

### **Danksagung**

### **Lebenslauf**

## 1. Malaria bei Reisenden

### 1.1 Definition und globale Bedeutung der Malaria der Gegenwart

Die Malaria ist eine durch Plasmodien verursachte Protozoeninfektion. Die natürliche Übertragung von Mensch zu Mensch erfolgt über nachtaktive weibliche Stechmücken (Mosquitos) der Gattung Anopheles. Eine Infektion auf direktem, parenteralem Wege ist aber auch durch parasitenhaltiges Blut möglich (Bluttransfusion, Injektion, usw.). Die Entwicklung der Parasiten vollzieht sich in den Wirtsorganismen Anophelesmücke und Mensch. Es gibt außer Mensch und Anophelesmücke kein anderes Erregerreservoir. Die Malaria ist bezüglich Mortalität und Morbidität die heute weltweit häufigste parasitäre Infektion (134).

Die vier menschenpathogenen Plasmodienarten Plasmodium (Pl.) falciparum, Pl. vivax, Pl. malariae und Pl. ovale verursachen verschiedene klinische Manifestationen. Die größte klinische Bedeutung hat Pl. falciparum als Erreger der **Malaria tropica**, die unbehandelt zum Tode führen kann. Die **Malaria tertiana** wird durch Pl. vivax und Pl. ovale verursacht. Pl. malariae führt zur **Malaria quartana** (64).

Malaria kommt in allen tropischen und in einigen subtropischen Gebieten der Welt vor. In über 90 Ländern erkranken jährlich zwischen 300 bis 500 Millionen Menschen an Malaria, von denen 1,5 bis 2,7 Millionen daran sterben (143). Über 90 % dieser Todesfälle ereignen sich in Afrika südlich der Sahara (58). Dort sterben jährlich 1 Million Kinder unter fünf Jahren an einer durch Pl. falciparum verursachten zerebralen Malaria (128). Selbst bei adäquater Malariatherapie verläuft die zerebrale Malaria in Afrika bei 18,6 % der Betroffenen tödlich und 10,9 % der Überlebenden leiden an teilweise irreversiblen neuropathologischen Folgen, u. a. kognitiven Defiziten (90, 55).

Gemessen in sog. DALYs (disease adjusted life years lost) macht Malaria mit 45 Millionen von 1,4 Milliarden DALYs weltweit 3% der gesamten globalen Krankheitslast aus (2).

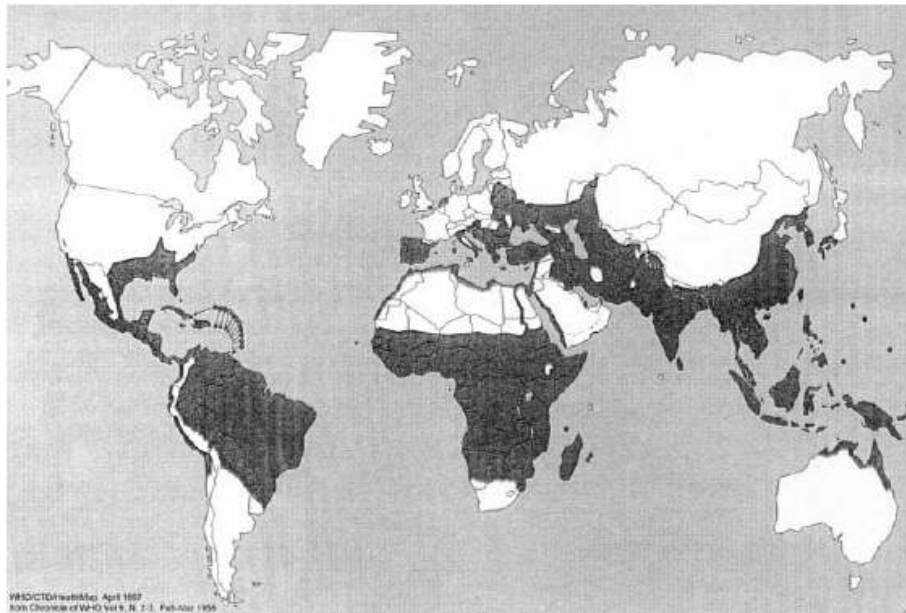


Abb. 1: Globale Verteilung der Malaria 1946

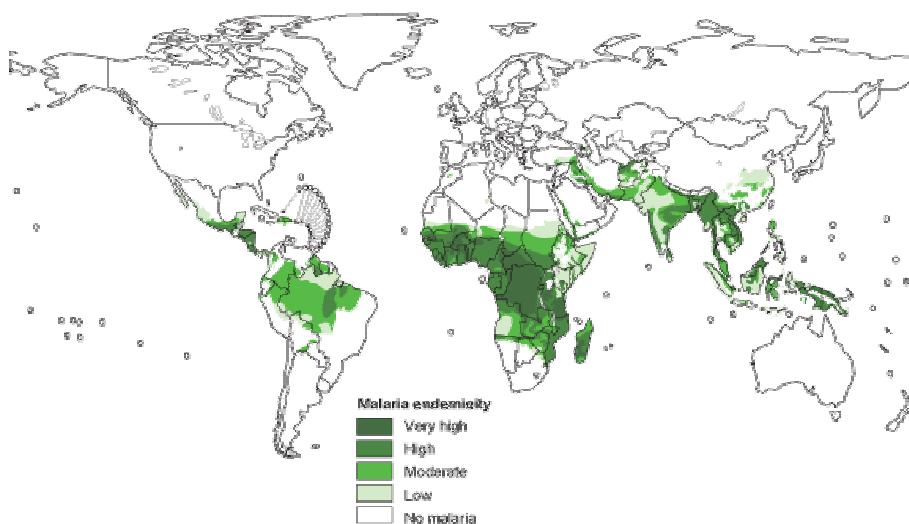


Abb. 2: Globale Verteilung der Malaria 2005

## 1.2 Problemstellung und Zielsetzung vorliegender Arbeit

Malaria ist in den meisten heute besuchten Reisegebieten der Tropen endemisch (115, 143).

Die modernen Transporttechnologien haben die Kosten der Raumüberwindung erheblich gesenkt und dadurch neben einem schnellen Austausch von Waren auch die Mobilität der Menschen in enormem Maße erhöht. V.a. der Luftverkehr hat dem Ferntourismus/Massentourismus in subtropischen und tropischen Regionen einen gewaltigen Schub verliehen. Jährlich reisen heute Millionen von Menschen aus den Industrieländern, meist nichtimmune Touristen oder Geschäftsleute, oft innerhalb von Stunden in malariaendemische Gebiete und sind, insbesondere in Afrika südlich der Sahara, einem hohen

Malariainfektionsrisiko ausgesetzt. Schließlich hat auch die Mobilität in Form von Migration erheblich zugenommen; Millionen von Migranten aus tropischen, oft malariaendemischen Gebieten erreichen zunehmend die Industrieländer, um hier, infolge ihrer Armut bzw. politischer Hintergründe Arbeit und angemessene Einkommensquellen zu finden.

Malaria ist gegenwärtig die häufigste nach Deutschland und andere Industrieländer eingeschleppte Tropenkrankheit. Die in unseren Breiten eingeschleppte Malaria nennt man „Importierte Malaria“. Diese Bezeichnung bezieht sich im Wesentlichen auf eine Malariainfektion, die in einem Endemiegebiet (Tropen) akquiriert und in einem nicht-endemischen Gebiet (meist Industrieland) festgestellt/diagnostiziert wird, nachdem sich eine klinisch manifeste Malaria entwickelt hat (115). Die „Importierte Malaria“ ist somit eine permanente Herausforderung für unsere Gesundheitssysteme.

Auch fördert die heute immense globale Mobilität den Import infizierter Mosquitos, wodurch Menschen hierzulande u. U. an Malaria erkranken, ohne jemals in den Tropen gewesen zu sein. Da Fälle dieser Art in Flughafennähe desöfteren auftreten, erhielt diese Art der Malaria die Bezeichnung „Airport Malaria“. Vereinzelt gibt es unter Umgehung des Entwicklungszyklus in der Anopheles – Mücke direkte Übertragungen in Form einer post – Transfusions – Malaria, einer post – Transplantations – Malaria, einer Nadelstich – Malaria und einer kongenital übertragenen Malaria. Besonders hoch ist das Risiko für eine post – Transfusions – Malaria für nichtimmune Tropenreisende, die sich am Reiseort in medizinische Behandlung begeben bzw. begeben müssen.

Das geschätzte Risiko nichtimmuner Tropenreisender, Malaria zu akquirieren, beläuft sich in Abhängigkeit der Malariaendemizität auf zwischen 1 bis 357 pro 100.000 (60). Im Durchschnitt wurden während der vergangenen zwei Jahrzehnte etwa 800 importierte Malariafälle in Deutschland jährlich bei der Meldestelle zur Überwachung meldepflichtiger Krankheiten im Robert Koch Institut registriert, das sind doppelt so viele wie in den USA (46). Nach Frankreich und Großbritannien ist Deutschland das Land in der EU mit der drittgrößten Zahl gemeldeter importierter Malariafälle (110).

Vermutlich geben die als „Importierte Malaria“ registrierten Fälle aber keinesfalls die wahre Situation der tatsächlich mit Malaria infizierten Tropenreisenden wieder. V.a. die Zahl derer, die auf längeren Reisen eine Malaria erwerben und sich gfs. Vorort einer erfolgreichen Malariatherapie unterziehen ist unbekannt.

Eine Malariavorbeugung ist möglich durch den Schutz vor Mosquitostichen (Expositionsprophylaxe) sowie durch die vorbeugende Einnahme von Antimalariamedikamenten (Chemoprophylaxe) (27). Eine wirksame Impfung gegen Malaria gibt es derzeit noch nicht.



Trotz Verfügbarkeit prophylaktischer Maßnahmen erkrankt jedes Jahr eine beträchtliche Anzahl von Reisenden an Malaria, zwischen 600 und 1000 pro Jahr in Deutschland und 7000 und 8000 pro Jahr europaweit (134, 67), die Mehrzahl an der lebensgefährlichen Malaria tropica. Die Letalität in Westeuropa lag in den letzten Jahren bei zwischen 0 und 3,6% (88).

In Deutschland werden die Malariaphylaxeempfehlungen für Reisende in die Tropen durch die Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) festgelegt und jährlich aktualisiert publiziert (49).

Über Jahrzehnte bestand die Empfehlung zum Schutz vor Malaria für Tropenreisende in einer Expositionsprophylaxe und einer generellen, nichtselektiven vorbeugenden Einnahme von Malariamedikamenten im Sinne einer Chemoprophylaxe. Dieses Vorgehen war allerdings häufig von einer mangelhaften Compliance oder einer generellen Ablehnung einer prophylaktischen Medikamenteneinnahme, meist aus Furcht vor unerwünschten Arzneimittelwirkungen, begleitet. Somit waren zahlreiche Reisende teilweise schutzlos einer Malariainfektion ausgesetzt.

Andererseits wurde eine Chemoprophylaxe oftmals durchgeführt, obwohl sich der Reisende in tropischen Regionen ohne Malariarisiko aufhielt (z.B. reine Strandurlaube in Hotels höherer Kategorie oder Kurzaufenthalte in malariafreien Großstädten malariaendemischer Länder). Somit war die über Jahrzehnte angewandte Praxis einer generellen Empfehlung einer Chemoprophylaxe für zahlreiche Reisende unbefriedigend bzw. mit einem nicht zu vertretenden negativen Nutzen/Risikoverhältnis behaftet.

Aus diesen Gründen entschloss sich die DTG im Jahre 2000 (seit 2001 im Konsens mit den Fachgesellschaften der Länder Österreich und Schweiz) zu einer grundlegenden Änderung der Empfehlungen zum Schutz vor Malaria. Diese Änderung bedeutet, dass für Reisen in bestimmte Weltregionen statt der bis dahin empfohlenen Verordnung von Medikamenten zur Chemoprophylaxe die sog. Notfall – Selbsttherapie (NST) propagiert wird. Das heißt, erst bei Auftreten von malariatypischen Symptomen sowie der Nichterreichbarkeit medizinischer Einrichtungen innerhalb eines bestimmten Zeitfensters, wird ein dem Patienten vor Reiseantritt verordnetes Medikament zur Therapie der Malaria eingenommen (58). Diese Maßnahme kann als patientenorientierte Entscheidung betrachtet werden.

Eine Empfehlung zur generellen Chemoprophylaxe bleibt allerdings weiter bestehen für alle Reisende in Gebiete mit besonders hohem Risiko, v.a. für Malaria tropica (z.B. das gesamte tropische Afrika) (27).

Der neue Ansatz warf und wirft kritische Fragen auf. Es wird v.a. die ernste Befürchtung geäußert, dass es zu einem dramatischen Anstieg der Zahl von Infektionen und damit der importierten

Malariafälle nach Deutschland kommen könnte. Diese Fragen soll vorliegende Arbeit beantworten unter Hinzuziehung länderspezifischer Informationen zur Reishäufigkeit, um den Trend der importierten Malaria dazu ins Verhältnis zu setzen. Dadurch sollen die gegenwärtige Bedeutung sowie die Größenordnung der importierten Malaria in Deutschland erfasst und bewertet werden und gültige Malariaprophylaxeempfehlungen für die Zukunft unter Berücksichtigung der Studienergebnisse formuliert werden.

Die vorliegende Arbeit soll durch eigene Untersuchungen Antworten zu folgenden Problemstellungen geben:

- 1. Erhebung der Reishäufigkeit der Deutschen in häufig besuchte malariaendemische Länder über den Zeitraum 1993 bis 2005.**
- 2. Analyse der Malariaimporte in Deutschland in Korrelation zur Reishäufigkeit über den Zeitraum 1993 bis 2005.**
- 3. Eruierung des möglichen Einflusses der Änderung der Empfehlungen zur Malariaprophylaxe im Jahre 2000 auf den Verlauf der Malariaimporte.**
- 4. Wertung des Malariarisikos für Reisende in häufig besuchte malariaendemische Gebiete.**
- 5. Wertung der gegenwärtigen DTG-Empfehlung zur Malariaprophylaxe bezogen auf häufig besuchte malariaendemische Gebiete.**
- 6. Formulierung von Empfehlungen zur Malariaprophylaxe der Zukunft unter Berücksichtigung der Studienergebnisse.**

### **1.3 Reisen, Reisende und Malaria: historische Entwicklungen**

Zwischen **Mobilität und Malaria** besteht seit altersher eine enge Verbindung. Frühe wandernde Menschen, Eroberer, Sklaven, Kolonialsiedler, Kolonialbeamte, Missionare, Soldaten, Händler und Touristen waren maßgeblich an der Ausbreitung und der Erforschung der Malaria beteiligt. Insbesondere das Militär und das europäische Kolonialwesen drängten auf Erforschung der Malaria, was schließlich zur Identifizierung des Erregers, Aufklärung des Parasitenzyklus, Therapierbarkeit und zu weltweiten Bekämpfungsstrategien führte.

Über die **Herkunft der Malaria** wird Kontroverses diskutiert. Es kann angenommen werden, dass die Malaria den Menschen schon über 1 Million Jahre begleitet, nachdem sie in den tropischen Wäldern Afrikas und Asiens schon zuvor als Zoonose endemisch gewesen ist (18, 79). Im indischen, chinesischen und ägyptischen Schrifttum sind die periodischen Malariafieber bereits um 2700 v. Chr. bekannt. Hippokrates (ca. 460 – 370 v. Chr.) kennt schon die verschiedenen klinischen Formen der Malaria als tägliches, Dreitages- und Viertagesfieber (59).

Kontrovers wird auch die Herkunft der Malaria in der Neuen Welt diskutiert. Poser und Bruyn (98) sowie Desowitz (25) beschäftigen sich in ihren Büchern über die Geschichte der Malaria damit im Detail. Dennoch bleiben viele Fragen: Brachten frühe Reisende die Plasmodien während der großen Migration aus Asien über die Behringstraße auf den amerikanischen Kontinent? Litten die Inkas, Mayas und Azteken schon vor der spanischen Konquista an Malaria? Brachten Menschen während ihrer prähistorischen Reisen bereits im Bronzezeitalter Malaria in die Neue Welt? Oder wurde Malaria durch arabische Händler oder die Wikinger oder die Seefahrer aus Polynesien, Melanesien und Südostasien in die Neue Welt eingeschleppt?

Eine Hypothese, die heute die meisten Unterstützer hat, geht davon aus, dass es in Amerika vor Kolumbus wahrscheinlich keine Malaria gab und dass v. a. sowohl die Spanier als auch die afrikanischen Sklaven Plasmodien nach Amerika brachten. Letzteres könnte verstärkt um 1510 geschehen sein, als es durch eine enorme Nachfrage zur größten Sklavenverschiffung nach Amerika kam (25).

Woher auch immer die Malaria stammt, als sicher gilt, dass der mobile Mensch zu ihrer Verbreitung wesentlich beitrug. Denn bereits im Altertum waren die Mobilität und der Austausch mit den Tropen erstaunlich groß: Herodot z. B. beschreibt Saharadurchquerungen nach Timbuktu und zum Tschadsee; Griechen, Perser und Römer bereisten und erforschten Ostafrika und reisten in Gebiete, die wir heute Indien, Sri Lanka und Indonesien nennen (11, 7).

Das beeindruckende Reiseausmaß im Altertum wurde von Johnson (52) 1937 beschrieben und demonstriert, daß das Reisen damals keinesfalls auf einige wenige begrenzt war, sondern eine beachtliche Mobilität vieler Menschen über Kontinente hinweg stattfand, was der Malariaverbreitung förderlich war und sie damals zu einer jedermann geläufigen Krankheit machte.

Malaria machte keinen Halt vor Eroberern, Feldherrn, Päpsten, Königen und Zaren. Malaria hat die Eroberungszüge mächtiger Persönlichkeiten beendet (z. B. Alexander der Große starb vermutlich an Malaria), die wirtschaftliche Entwicklung ganzer Regionen blockiert, Erbfolgen verändert und ganze Armeen niedergestreckt.

Noch während des ersten Weltkrieges schrieb General Sarraill von der Mazedonischen Front nach Paris: „Mon armée est immobilisee dans les hôpitaux“ (122), womit er sich auf Malaria bezog.

Die Malaria hat den heute allgemein verwendeten Terminus „Malaria“ erst im 18. Jahrhundert erhalten. Er erschien zum ersten Mal in der 1718 in der ersten Auflage erschienenen Schrift über die Chinarinde des italienischen Arztes Francesco Torti (1658-1741), war offensichtlich der Volkssprache entnommen und bedeutete nicht mehr und nicht weniger als „schlechte Luft“ (mala aria), denn zu Tortis Zeiten war man nach wie vor fest davon überzeugt, dass das merkwürdige Wechselfieber auf die Einwirkung eines aus Sümpfen und Brackwasser aufsteigenden, gasförmigen, giftigen Hauches, dem sog. „Miasma“, zurückzuführen sei, das im übrigen auch für das Entstehen vieler anderer infektiöser, epidemischer Krankheiten über Jahrhunderte verantwortlich gemacht wurde (111).

Bezüglich der **Infektiosität der Malaria** gibt es schon im Altertum Vorstellungen über aller kleinste Tierchen, die „bestiolae“, als Verursacher und über Insekten als Überträger (59). Im 16. Jahrhundert werden die Vorstellungen zur Infektiosität der Malaria wieder aufgegriffen, als der Arzt Girolamo Fracastoro unter Beobachtung der ausgedehnten Epidemien 1557/58 ein „contagium animatum“, einen lebenden Entzündungsstoff, als Krankheitsursache postuliert (59).

Eine Schlüsselrolle bei der **Aufdeckung des Parasitenzyklus** und damit des Übertragungsmodus der Malaria kommt meist europäischen Reisenden zu, die, oft als Ärzte, ihren Dienst für die Kirche oder die Kolonialmächte in Malariagebieten taten. Sie waren die ersten, die von der Theorie einer miasmatischen Ursache der Malaria abrückten und eine parasitäre Ursache vermuteten, z. B. John Crawford, ein irischer Schiffarzt, der sich in Indien und Guyana aufhielt und bereits 1807 annahm, daß „Eier, die in den Körper eindringen, mit Hilfe von Insekten die Malaria verursachen“ (98).

1816 vertrat Giovanni Rasori die Theorie, dass „Parasiten Malaria verursachen, welche durch ihre Vermehrungseigenschaft wiederkehrende Fieberanfälle auslösen“ (98).

Das Auftreten der Malaria im späten Mittelalter, das Dichter wie Pietro da Eboli (ca. 1160 – 1220) und Dante (1265-1321) erwähnten, ist ebenso bemerkenswert wie die Malaria – Erkrankung von Albrecht Dürer (1471-1528), der zweifelsohne 1520 während eines Aufenthalts in Holland an dieser Krankheit litt. Er hat in einem berühmten Selbstportrait seinem Arzt einen Hinweis auf eine Erkrankung in der Milzgegend vermittelt und schrieb dazu: „Do der gelbe Fleck ist und mit dem Finger drauff deut, do ist mir we“ (111).

Von 1806 bis 1872 breitet sich die Malaria in vier großen Pandemien weltweit aus, in Europa hinauf bis Finnland und Schweden. Da in Deutschland zunehmend mildere Formen auftraten, ist davon auszugehen, dass es sich hier meist um die Malaria tertiana und Malaria quartana handelte (59).

Ein Markstein im Zuge der Entdeckung des Malariaerregers dürfte 1847 die Entdeckung des sog. Malariapigments in Milz und Leber durch den deutschen Forscher Heinrich Meckel (1822-1856) gewesen sein.

1873 wird die kontagiöse Natur der Malaria erstmals reell nachgewiesen, indem sie mittels Blutproben von Mensch zu Mensch übertragen wird (98).

Schließlich gelingt dem französischen Militärarzt Alphonse Laveran (1845 - 1922) in Konstantine/ Algerien am 6. November 1880 die Erstbeschreibung des Malariaerregers im Blut von fieberigen Soldaten (7, 112, 95). Da er den Erreger zunächst als Alge ansah, nennt er ihn „Oszillaria malariae“ (66), dann „Hämatozoon malariae“.

Mit seiner Entdeckung war die kontagionistische Malariaforschung endgültig eröffnet.

Doch trotz Bekanntseins des verursachenden Erregers blieb Malaria auch weiterhin mit einer hohen Morbidität und Mortalität belastet, was erhebliche ökonomische Einbußen, v. a. für die Kolonialmächte, nach sich zog. So starben alleine am Bau des Panamakanals 1881 – 1888 5000 Arbeiter an Malaria, was vorerst zur Einstellung des gesamten Vorhabens führt. Denn die Frage blieb: Wie gelangen die krankmachenden Plasmodien ins Blut anderer?

Erst allmählich verschaffte sich die uralte These von der möglichen Bedeutung der Mücken wieder Geltung, die schon der römische Architekt Terentius Varro (116-27 v. Chr.) ausgesprochen hatte (111). Diese Entdeckung und Beweisführung sollte der junge britische Kolonialarzt Patrick Manson (1844-1922) vorbereiten. Den entscheidenden Verbündeten für seine „Mosquito“ – Hypothese fand Manson im Engländer Ronald Ross (1857 – 1932), der als Arzt der britischen Kolonialmacht in Indien tätig ist und in unermüdlichem Fleiß die Hypothese Mansons verfolgte. Schließlich gelang Ronald Ross am 20. August 1897 am Modell einer malariaähnlichen Erkrankung der Vögel die Entdeckung, dass Plasmodien durch Mosquitos übertragen werden (108). Ross dokumentiert Oozysten an der Magenwand der Mosquitos (109), nachdem unter starker Mithilfe seines indischen Assistenten Bux Tausende Mückensektionen vorausgegangen waren. Es gelang Ross und seinem Team, den Anteil des Parasitenzyklus, der in der Überträgermücke stattfindet, zu identifizieren und damit die Grundlage für die Beschreibung des gesamten Parasitenzyklus zu schaffen. Der Arzt und Poet Ronald Ross dichtet kurz nach seiner wichtigen Entdeckung:

„Ich kenne nun das kleine Ding – Unzähl`ge Menschen werden leben – Oh Tod, wo ist dein Stachel? – Und wo, oh Grab, dein Sieg?“



Abb. 3: Alphonse Laveran (1845-1922)    Abb. 4: Ronald Ross (1857 – 1932)

Nur kurz darauf, 1898/ 99, war es der Italiener Giovanni Battista Grassi (1854 – 1925), der als erster den experimentellen Nachweis führte, daß von den Mücken einzig und allein die Gattung *Anopheles* die Malaria zu übertragen vermag (39).

Ross erhält den Nobelpreis 1902, Laveran 1907. Grassi wird mit zahlreichen wissenschaftlichen Ehrungen bedacht, u. a. mit der Ehrendoktorwürde der Universität Leipzig (95).

Eine weitere bedeutende Erkenntnis über die Malaria war die Auffindung von extraerythrozytären Formen im endothelialen Bindegewebe und in der Leber durch deutsche Forscher um Lilli Reichenow – Mudrow (1908-1957) 1940, die endlich eine Erklärung dafür lieferte, dass es auch nach vielen Monaten unter besonderen Stresssituationen zum Wiederaufflammen von Malaria kommen konnte. Zum Schluss seien noch zwei weitere Persönlichkeiten, die sich um die Malariaforschung verdient machten zu erwähnen: Camillo Golgi (1844-1926), der in vieljährigen Untersuchungen die *M. tertiana* – von den *M. quartana* – Erregern differenzieren konnte sowie der im Bernhard Nocht Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg wirkende Gustav Giemsa (1867-1948), der die nach ihm benannte Färbung entwickelte, welche die Differenzierung der Erreger von den Erythrozyten besonders eindrucksvoll möglich macht (111).

Die Mobilität der Menschen spielte auch eine bedeutende Rolle bei der **Entdeckung einer modernen Malariabehandlung**. Vor dem 17. Jahrhundert beschränkte sich die Behandlung auf Abführkuren und Aderlässe, Amulett – Kulte und Trinken von unterschiedlichen Mixturen. Sogar der Verzehr von Spinnen und Spinnweben wurde praktiziert (115).

Die eigentliche Revolution der Malariatherapie begann mit der Einführung der Rinde des Cinchonabaums. Der Augustinermönch Antonio de la Clancha berichtet 1633 aus Peru über Behandlungserfolge mit Chinarinde, welche von Jesuiten in der Provinz Loxa/Peru bereits seit 1600 zur Malariatherapie eingesetzt worden ist (7, 112).

In „Historia del Nuevo Mundo“ (44), schreibt Barnabe Cobo (1582 – 1657): „Nahe der Stadt Loja, Diözese Quito, wächst ein großer Baum, die Rinde rau und bitter. Gibt man das Rindenpulver denen, die am Fieber leiden, werden sie von diesem befreit ... „,

Die Bezeichnung „Chinchona“ ist auf die erfolgreiche Behandlung der an Malaria erkrankten Gattin des spanischen Vizekönigs in Peru, der Gräfin Riber de Cinchon zurückzuführen, was Karl von Linné (1701-1778) veranlasste, die entsprechende Pflanze „Cinchona“ zu nennen.

Schnell breitete sich die Kunde von einer wirksamen Malariatherapie durch Reisende über die Welt aus.

Auch bei der Entwicklung von Vorbeugemaßnahmen standen Reisende an vorderster Front.

Bereits lange vor Bekanntsein des genauen Übertragungsmodus der Malaria wandten Reisende Vorbeugungsmaßnahmen an. Die Verwendung von Pyrethrum (aus der Pflanze Chrysanthemum cinerariaefolium) als Insektizid zur Mückenabwehr geht bereits auf die Zeit des alten Perserreichs zurück; eine Beschreibung findet sich in: „Arabian Nights“ (25, 59).

Trotz aller bisher gesammelten Erfahrungen blieb die Malaria auch forthin für Einheimische, Siedler, Militärs, Händler, Missionare und Reisende ein bedeutendes Gesundheitsrisiko. Besonders groß war dies schon damals im tropischen Afrika, das während der Kolonialzeit die Bezeichnung „white man`s grave“ erhielt.

Auf Mungo Park`s Forschungsreise auf dem Nigerfluß in Westafrika starben 1805 von 49 Teilnehmern 40 an Malaria (36). Die Militärs verloren in Malariagebieten oft weit mehr Soldaten durch Malaria als durch Kampfhandlungen (82).

Seit der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts drängte man im Zuge der Entwicklung der industriellen Chemie verstärkt auf die Entwicklung effizienter Malariamedikamente und setzte dabei v.a. auf Deutschland, England und die USA (41).

Es war insbesondere der 1. Weltkrieg (1914 – 18), der, infolge der mit ihm verbundenen immensen Mobilität, die Malariaforschung kräftig stimulierte und voranbrachte. Als erstes industriell

hergestelltes Malariatherapeutikum wird Methylenblau eingesetzt. Zur Mückenbekämpfung finden um 1920 Kupfersulfat und Petroleum sowie larvizide Kupfer – Arsen – Verbindungen Anwendung. Fliegenfenster und Mosquitonetze werden erstmals großflächig zur Expositionsprophylaxe eingesetzt. Mit diesen Strategien gelingt es in den 1920-er Jahren, die Städte der USA, Teile Italiens und andere Gebiete malariafrei zu machen (115).

Bis 1926 bleibt Chinin das einzige wirklich effektive Malariatherapeutikum. Der Bedarf an Chininarinde wuchs ungeheuer. Es sind Millionen für den Import dieser bald auch in Afrika und in Malaysia angepflanzten Bäume ausgegeben worden.

Um die hohen Transportkosten zu sparen, bemühten sich ab 1809 der deutsche Chemiker Friedrich Ferdinand Runge (1795-1867) und 1820 die französischen pharmazeutischen Forscher Pierre Joseph Pelletier (1788-1842) und Joseph Bienaime Caventou (1795-1877) das Hauptalkaloid aus der Chinonarinde zu isolieren. Sie nannten dieses, noch mit anderen Alkaloiden, insbesondere Chinidin verunreinigte Präparat Chinin. Aber es dauerte noch bis zum Jahre 1944, bis es endlich, mitten im 2. Weltkrieg, gelang, Chinin, auf eine sehr kostspielige Weise, zu synthetisieren (111).

Im 2. Weltkrieg war die Einführung der von deutschen Forschern, insbesondere Walter Kikuth (1896-1968), synthetisierter Mittel wie Plasmochin mit einer ausgesprochenen Gametenwirkung 1925 und kurze Zeit danach, 1930, Atebrin als Chininersatzpräparat oft lebensrettend. Atebrin wurde auch den Amerikanern bekannt und führte dann dazu, dass die amerikanischen Invasionstruppen in Indonesien durch Atebrin am Leben gehalten werden konnten (111).

Noch vor Kriegsende ist in den Forschungslaboratorien der Firma Bayer ein neues Präparat, das „Resochin“ (Chloroquin), erprobt worden, welches einen Markstein in der Entwicklung der Malariaforschung darstellte und bald seinen Siegeszug über die Welt begann.

In den 50-er Jahren des 20. Jahrhunderts propagiert die WHO erstmals eine weltweite Malariadezimierung durch Vektorkontrolle mittels Sprühen von Insektiziden (DDT) und breitem Einsatz von Chloroquin. Dadurch gelang es beinahe, die Malaria weltweit zu eliminieren, bis sich eine schnell zunehmende Resistenz der Mosquitos gegenüber DDT einstellte. Noch nie war man einer Eradikation so nahe (58, 143).

Vor dem Hintergrund des Vietnamkrieges bringt die US – Militärforschung nach Austestung von 600.000 Substanzen das Mefloquin als sehr wirksames Malariamittel hervor, welches dann seit 1985 im freien Handel verfügbar wird (112). In den 1970-er Jahren gehen aus der Schweizerischen Industrieforschung die Kombinationspräparate Pyrimethamin – Sulfadoxin sowie Pyrimethamin – Sulfadoxin – Mefloquin hervor.



Die 1980-er Jahre sind durch rasch zunehmende Resistenzentwicklungen, insbesondere von *Pl. falciparum* gegenüber Chloroquin, Pyrimethamin – Sulfadoxin und Mefloquin geprägt. Da man zu diesem Zeitpunkt fest an eine rasche Entwicklung eines Malariimpfstoffs glaubt, zieht sich die Pharmaindustrie weitgehend aus der Malariamedikamentenforschung zurück.

Seit den 1990-er Jahren hat sich die Entwicklung wieder deutlich zum Besseren gewendet. Hierzu hat entscheidend beigetragen die Entscheidung der WHO, mit der sog. „Roll Back Malaria – Initiative“ realistische Ziele im Kampf gegen Malaria vorzugeben (143). Multilaterale Zusammenschlüsse aus internationalen Organisationen, akademischen Einrichtungen, Unternehmen und privaten Stiftungen im gegenwärtigen Kampf gegen Malaria sind vielversprechende Neuentwicklungen (Private – Public – Partnerships).

Gegenwärtig konzentriert man sich in der Malariabekämpfung vorwiegend auf Kinder und Schwangere durch Einsatz von Chemoprophylaxe und Insektizid (Pyrethrum) – imprägnierten Mosquitonetzen.

**Die aktuelle Arzneimittelentwicklung** konzentriert sich im wesentlichen auf Neukombinationen bereits bekannter Malariamittel und auf den Einsatz von Artemisininen, ein in China seit Jahrtausenden als Quinghaosu („einjähriger Beifuß“) eingesetztes Malariatherapeutikum. Desweiteren findet eine Weiterentwicklung von Tafenoquin und Fosmidomycin als Vertreter der Isoprenoid – Biosynthesehemmer statt (53). Letzteres hat sich in Kombination mit Clindamycin oder Artesunat als wirksam und gut verträglich erwiesen.

Wie bei der Behandlung von Tuberkulose, Lepra, HIV/AIDS und von weiteren Infektionskrankheiten, sollte heute eine Malariatherapie prinzipiell als Kombinationstherapie erfolgen, um einer Resistenzentwicklung entgegenzuwirken (42). Die WHO empfiehlt zurzeit eine Artemisinin-basierte Kombinationstherapie (ACT) für die unkomplizierte Malaria (z.B. Artesunate – Mefloquin, Artesunate – Amodiaquin, Arthemether – Lumefantrin). Allerdings sind die hohen Kosten ohne Subventionierung von außen von den meist armen Bevölkerungen der malariaendemischen Zonen südlich der Sahara nicht aufzubringen.

Deshalb werden alternative Kombinationstherapien auf der Basis des kostengünstigen Methylenblau (MB) derzeit in Burkina Faso getestet. MB wurde bereits von Paul Ehrlich vor über 100 Jahren erfolgreich in der Malariatherapie verwendet, geriet aber durch die Einführung anderer, wirksamer und nichtfärbender Medikamente, wie Chloroquin wieder in Vergessenheit (113).

Aufgrund seiner komplexen pleiotropen Wirkmechanismen gegen Plasmodien, fehlender Resistenz der Parasiten sowie seiner preiswerten und breiten Verfügbarkeit ist MB ein vielversprechender Kandidat für die Entwicklung alternativer Malariakombinationspräparate (113, 81).

Trotz überwältigender historischer Erfolge der Malariabekämpfung durch den Einsatz von Larviziden gegen die Vektorentwicklung trat diese Bekämpfungsmethode fast vollständig in den Hintergrund der Bekämpfungsstrategien der letzten Jahrzehnte (56).

Nun scheint dieser Ansatz jedoch wieder mehr in den Vordergrund der Überlegungen einer zukünftigen Malariabekämpfung zu rücken (29). Denn der Einsatz von Larviziden ist relativ einfach und kostengünstig durchführbar (86).

In einer kürzlich durchgeführten Studie in Kenia wurden mikrobielle Larvizide (welche *B. sphäricus*, *B. thuringiensis* und *B. israelensis* enthielten) eingesetzt. Dies führte zu einer drastischen Expositionsreduktion der dort ansässigen Menschen gegenüber Mosquitos und somit zu einer starken Abnahme der Malariaendemizität (29, 86).

Der Einsatz dieser Strategie in häufig besuchten Reiseregionen könnte u.U. das Risiko einer Reisemalaria erheblich reduzieren.

In Anbetracht der immer noch großen weltweiten Bedeutung der Malaria sind die heutigen Möglichkeiten einer Prophylaxe und Therapie vergleichsweise begrenzt. Da sich zudem die Malariaendemizität gebietsweise sogar verschlechtert und sich resistente Malariaerreger kontinuierlich ausbreiten, ist davon auszugehen, dass uns im Zeitalter der Globalisierung und Massenmobilität das Malariarisiko für Reisende vorerst weiterbegleiten wird.

#### **1.4 Einführung in die Parasitologie, Pathogenese, Immunität, Klinik und Diagnostik:**

Malaria ist eine durch die Übertragung von Plasmodien (meist durch Mosquitos) ausgelöste Erkrankung. Plasmodien sind Protozoen (Einzeller), die zur Gruppe der Apicomplexa (vorwiegend intrazelluläre Parasiten) gehören. Sie sind charakterisiert durch einen haploiden asexuellen Vermehrungszyklus. Diese Vermehrungszyklen finden in den roten Blutkörperchen statt und sind die Ursache des Krankheitsprozesses. Während des intraerythrozytären Wachstums werden bis zu 70% des Hämoglobins konsumiert. Die restlichen wasserlöslichen toxischen Endprodukte des Hämoglobinabbaus, genannt Hämin, werden in wasserunlösliches Hämozin überführt (115).

Als Überträger der Malaria – Erreger dienen die 5-8 mm großen Weibchen von über 60 Anopheles – Arten (griechisch anopheles = schädlich, nutzlos). Diese sog. Fiebertücken (engl. Mosquitos), benötigen zur Eireifung das Blut von Wirbeltieren als Nährstoff. Männchen dieser Gattung ernähren sich von Pflanzensäften, sind also keine potenziellen Überträger. Eier, die schwimmfähig sind, werden nachts in Schüben von 200 – 400 einzeln an der Oberfläche ruhiger Gewässer abgelegt. Aus ihnen schlüpft dann die Larve. Über drei Häutungen (= vier Larvenstadien) wird in 1 – 3 Wochen (temperaturabhängig!) das Puppenstadium erreicht. Die Puppenzeit dauert etwa 3 – 5 Tage und endet

mit dem Schlüpfen sexualdimorpher Männchen bzw. Weibchen, so dass für eine Generationsfolge etwa 1,5 – 3,5 Wochen benötigt werden.

Ein Weibchen legt während ihres Lebens etwa 2500 bis 3000 Eier in 10 Gelegen ab. Auf diese Weise entstehen, insbesondere in tropischen Gebieten, wo die Temperaturen eine ganzjährige Entwicklung zulassen, riesige Anzahlen von potentiellen Überträgern. Sind in Nähe eines Brutgewässers nicht genügend „Blutspender“ vorhanden, können die Mücken (eventuell in Schwärmen) mehrere Kilometer wandern (z.B. Ausbreitung entlang von Küstenzonen – mit Hotels). Die meisten Anopheles – Arten sind nachtaktiv, wobei die Weibchen spät abends und früh morgens saugen. Aufgrund von Geruchssinnesorganen finden sie auch im Dunkeln ihre warmblütigen Wirte und stechen mit ihren Mundwerkzeugen Blutgefäße der Haut direkt an. Damit das Blut nicht gerinnt, injizieren sie über eine Speichelrinne Antikoagulantia, die ihrerseits zu allergischen Reaktionen um die Stichstelle (Papelbildung, Jucken) führen können. Mücken können durchaus auch durch Kleidung oder durch die Gaze von Mosquitonetzen hindurchstechen, da die Mundwerkzeuge bis zu 1mm lang werden (80).

Für die Eientwicklung werden etwa 2 – 4 Tage benötigt, so dass in diesem Rhythmus auch Nahrung aufgenommen werden muss. Da die Weibchen während ihrer Geschlechtsreife mindestens 10mal Blut bei Warmblütern (so auch beim Menschen) saugen, bestehen gute Chancen, Malaria – Erreger in endemischen Gebieten aufzunehmen und weiterzugeben. Somit gewährleistet die Biologie der Anopheles – Mücke ein hohes Infektionspotential für Blutparasiten wie die Malariaerreger (80).

Durch den Stich einer infizierten weiblichen Anophelesmücke gelangen die Malariaparasiten mit dem Mückenspeichel in die menschliche Blutbahn. Diese in den Menschen inokulierten Parasiten (Sporozoit), i.d.R. 15 -25, erreichen auf dem Blutweg innerhalb von 15 – 45 Minuten die Leberzellen, in denen sie sich vermehren. Von hier aus gelangen die Parasiten in Erythrozyten, wo sie sich erneut vermehren und nach Rupturierung der Blutkörperchen weitere Erythrozyten befallen. Einige Parasiten differenzieren sich zu geschlechtlichen Zellen (Gametozyten) (58).

Mikrogametozyten (männlich) und Makrogametozyten (weiblich) werden während des Blutsaugakts von der Anophelesmücke aufgenommen. Innerhalb des Mückendarms werden die Makrogametozyten aus den Erythrozyten freigesetzt und bilden sich zu Makrogameten um. Die aus den Mikrogametozyten sich in der Mücke entwickelnden Mikrogameten fertilisieren nun die Makrogameten und formen eine Zygote, aus der eine Oozyste entsteht, die an der Basalmembran der Mitteldarmepithelien der Mücke anhaftet. Aus der Oozyste entstehen innerhalb von 1-2 Wochen mehr als 10.000 Sporozoit, die in die Speichelzellen der Mücke eindringen und von dort während eines Blutsaugakts in die Blutbahn eines anderen Menschen gelangen. Hiermit schließt sich der Zyklus (35, 58).

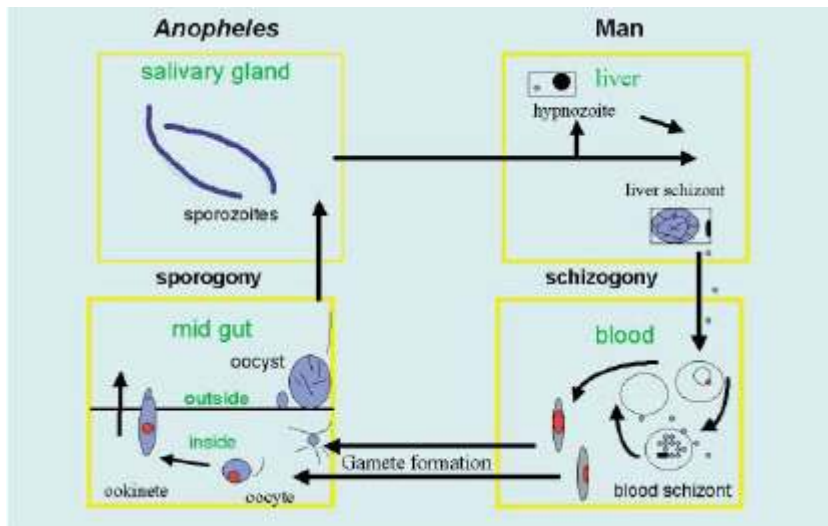


Abb. 5: Lebenszyklus der Malariaparasiten beim Menschen

*Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* bilden sog. Schlusstadien (Hypnozoiten) aus, die für Wochen bis Jahre in den Hepatozyten verharren können. Aus bisher unbekannter Ursache nehmen diese Stadien die exoerythrozytäre Schizogonie wieder auf, was lange Zeit nach der Erstinfektion zu einem Malariarückfall führen kann. Da Hypnozoiten durch die therapeutisch eingesetzten Malariamedikamente nicht erreicht werden, muss im Falle einer Rückfallmalaria (*M. tertiana*) zusätzlich Primaquine gegeben werden, um weitere Rückfälle zu verhindern.

Auch kann *Plasmodium malariae* noch nach sehr langer Zeit zu Rekrudeszenzen führen. Eine Therapie mit Primaquine ist hier allerdings nicht angezeigt, da sich bei Malaria quartana keine Hypnozoiten ausbilden (58).

In endemischen Gebieten sind auch Mehrfachinfektionen mit verschiedenen Plasmodienspezies möglich und v.a. bei Semiimmunen nicht selten (126).

### Pathogenese/Pathophysiologie

Der wesentliche pathogenetisch bedeutsame Unterschied zwischen Malaria tropica und den anderen Malariaformen ist einmal die unbegrenzte Parasitämie bei *Pl. falciparum* Infektionen, zum anderen eine fast vollständige Sequestration der parasitierten Erythrozyten am Endothel von kapillaren und postkapillaren Venolen (64).

Die Infektionen mit *Pl. vivax*, *malariae* und *ovale* weisen keine bemerkenswerten, destruktiven pathologischen Erscheinungen auf und verursachen somit meist nur milde klinische Verläufe (58).

Die heranreifenden Trophozoiten von ***Plasmodium falciparum*** produzieren Proteine, die an der Oberfläche der Erythrozytenmembran präsentiert werden und als Liganden für die mikrovaskuläre Zytoadhärenz verantwortlich sind. Die am Kapillarendothel reifenden und schließlich den

Erythrozyten rupturierenden Parasiten setzen Toxine frei, die eine Vermehrung von Zytokinen (TNF- $\alpha$ ; IL-1) hervorrufen, welche wesentlich an der Induktion von Fieber, Hypoglykämie und Lactatazidose beteiligt sind und auch direkte zellschädigende Wirkung haben. Ferner aktivieren sie die Kapillarendothelzellen im Gehirn und anderen Organen, wodurch vermehrt Zytoadhäsionsmoleküle entstehen, die wiederum die mikrovaskuläre Adhäsion von parasitierten Erythrozyten sowie von Thrombozyten und Leukozyten begünstigen. Die dadurch vermehrte Freisetzung von reaktivem Sauerstoff – und Stickstoffintermediärprodukten (z.B. NO) wirkt zusätzlich zellschädigend (64).

In den letzten Jahren wurden wichtige Erkenntnisse zu Mechanismen der Adhäsion zwischen PfEMP-1-Domänen und Endothelzellrezeptoren gewonnen. Eine Reihe von Rezeptoren des Wirts kann parasitäre Liganden binden. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass nur CD36 und Chondroitinsulfat eine stabile Adhäsion unter physiologischen Flussbedingungen vermitteln können. Die unterschiedlichen Bindungspräferenzen von bestimmten Parasitenpopulationen in verschiedenen Organen beeinflussen vermutlich den Verlauf der Malaria (58).

Die Lyse der Erythrozyten am Ende der Blutschizogonie führt, insbesondere bei *Pl. falciparum* Infektionen mit hoher Parasitämie, zu einer Anämie. Eine verminderte Erythropoese, bedingt durch Suppression durch TNF- $\alpha$  und andere Zytokine sowie eine vermehrte Destruktion von parasitierten Erythrozyten in der Milz trägt ebenfalls zur Anämie bei. Dazu kommt nicht selten eine Autoimmunhämolyse durch Autoantikörper gegen Erythrozytenbestandteile.

**Zusammenfassend** führen Zytoadhärenz und mangelnde Deformierbarkeit parasitierter Erythrozyten zur mikrovaskulären Obstruktion mit Störung von Perfusion, Nutrition und Oxygenierung, insbesondere im Gehirn (Hämorrhagien), in den Nieren (Glomerulonephritis) und in der Lunge (Lungenödem). Folge sind vielfältige und ernste Organfunktionsstörungen.

Somit ist das Grundphänomen der Malariapathologie eine hämostasiologische Erscheinung bedingt durch eine Zusammenballung von parasitierten Erythrozyten in den feinsten Blutgefäßen mit der Folge von mehr oder minder schweren Mikrozirkulationsstörungen (58).

### **Immunität:**

Eine vollständige **sterile Immunität** gegen humanpathogene Formen der Malaria ist bisher, mit Ausnahme bei Duffy-negativen Westafrikanern gegen *Plasmodium vivax*, nicht bekannt. Ein zumindest **partieller Schutz** vor Malaria kann durch genetische Variationen, die v.a. in heutigen und ehemaligen Malariagebieten auftreten, zustande kommen. Die bekanntesten Determinanten des natürlichen Schutzes vor Malaria sind Veränderungen der Erythrozyten oder des Hämoglobins. Diese

bewirken, dass Blutstadien der Malariaerreger an der Invasion der Erythrozyten oder an der Reifung im Erythrozyten gehindert werden. Dazu zählen die Sichelzellanämie, die alpha-Thalassämie, die beta-Thalassämie, der Mangel an Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, das Fehlen des Duffy-Antigens auf der Erythrozytenoberfläche sowie Besonderheiten des HLA-Systems (z.B. ist in Gambia das HLA-Merkmal B53 mit einem 40%igem Schutz vor zerebraler Malaria und vor Malariaanämie assoziiert) (58).

Eine **Semiimmunität** gegen Malaria (insbesondere gegen *M. tropica*) wird bei Personen beobachtet, die in Malariaendemiegebieten aufgewachsen sind und dort weiter wohnen. Nach Abnehmen der von semiimmunen Müttern erhaltenen Antikörper gegen Malaria sind die Kinder für die nächsten Jahre durch Malaria besonders gefährdet. Dann aber nehmen Häufigkeit und Schwere der Malariaerkrankung aufgrund der sich herausbildenden Teilimmunität wieder ab. Die in ihrem weiteren Leben durchgemachten Infektionen entwickeln einen zunehmend milden Krankheitsverlauf (40). Charakteristika der Malariainfektion bei Semiimmunen sind eine niedrige Parasitämie, ein niedriger Manifestationsindex und eine günstige Immunlage, die die Parasitenzahl unter Kontrolle hält (58).

Schwangere in hochendemischen Gebieten haben insbesondere bei den ersten Schwangerschaften ein erhöhtes Risiko für eine schwere Malaria (58).

Verlegt ein Semiimmuner jedoch seinen Wohnsitz in ein malariafreies Gebiet (z.B. bei Migration nach Europa) erlischt die Semiimmunität innerhalb von einem bis mehreren Jahren. Deshalb wird nicht selten beobachtet, dass Afrikaner in Europa, die zu einem Besuch in ihre Heimat zurückkehren, an einer besonders schweren Verlaufsform der *Malaria tropica* erkranken (58).

**Somit ist zu unterscheiden eine Malaria bei Einheimischen, die in Gebieten mit stabiler Übertragungsintensität eine Semiimmunität entwickeln, von einer Malaria bei Nichtimmunen, z.B. Touristen aus Europa und anderen malariafreien Zonen.**

## **Klinik**

### **Unkomplizierte Malaria**

Die Klinik der Malaria ist insbesondere bei Krankheitsbeginn unspezifisch. Leitsymptom ist das Fieber nach vorausgegangenem Tropenaufenthalt (49).

Bei der *Malaria tropica* tritt die Erkrankung bei Reiserückkehrern in der Regel innerhalb von 4 Wochen nach Tropenaufenthalt auf. Bei zunächst fehlendem Fiebrhythmus ist die *Malaria tropica* nicht von den anderen Malariaformen zu unterscheiden. Ebenso ist die Malaria bei Krankheitsbeginn

von zahlreichen anderen tropenspezifischen oder ubiquitär vorkommenden Infektionskrankheiten nur schwer abgrenzbar (58).

Bei den **nichtimmunen, erstmals an Malaria Erkrankten** (z.B. Tropenreisende) steht ein schlagartig beginnendes, schweres generalisiertes Krankheitsgefühl im Vordergrund. Als pathognomonisch für die Malaria gilt das rhythmische Fieber mit steilem Temperaturanstieg unter Schüttelfrost und darauffolgender, mitunter kreislaufbeeinträchtigender Entfieberung mit Schweißausbruch. Neuerliche Fieberschübe sind nach ungefähr 48 h bei den tertianen Malariaformen (*Plasmodium vivax* und *ovale*) respektive 72 h bei der Malaria quartana (*Plasmodium malariae*) zu erwarten. Zu beachten ist, dass diese Rhythmik gerade bei der Malaria tropica in den ersten, für den Verlauf entscheidenden Krankheitstagen häufig noch nicht ausgeprägt ist und die Temperaturkurve auch ohne Beeinträchtigung durch symptomatische Medikation uncharakteristisch erscheinen kann. Ausgeprägte muskuloskelettale Schmerzen, Cephalgien, Übelkeit und Erbrechen, Inappetenz, Husten und Diarrhöen gehören zu den meistgenannten, in ihrer Natur leider uncharakteristischen Symptomen bei der importierten Malaria (58). Dies ist der Grund, warum Malaria bei Tropenrückkehrern in dieser Phase oft nicht erkannt, bzw. oft als „grippaler Infekt“ missgedeutet wird.

Plasmodium	Inkubationszeit	Malariaform	Teilungsdauer/Fieberanfälle
<i>P. falciparum</i>	7-30 Tage (90%) bis >1 Jahr (10%)*	Malaria tropica	Unregelmäßig
<i>P. malariae</i>	16-50 Tage	Malaria quartana	72 Stunden
<i>P. ovale</i>	12-18 Tage bis >1 Jahr (10%)*	Malaria tertiana	48 Stunden
<i>P. vivax</i>	12-18 Tage bis >1 Jahr (10%)*	Malaria tertiana	48 Stunden

Tabelle 1: Fieberzyklus

Beim zuvor häufiger erkrankten **semiimmunen Patienten** sind Einsetzen und Progress der Erkrankung oft verzögert und unspektakulär. Nicht selten stellen sich zuvor häufiger an Malaria Erkrankte vor, sie fühlten sich „genauso wie immer bei einer Malaria“. Während bei nichtimmunen Europäern wässrige, selten blutige Durchfälle häufiger beobachtet werden, sind bei Schwarzafrikanern oft Symptome des oberen Gastrointestinaltraktes mit Übelkeit und Erbrechen zu verzeichnen (58)

Bei der körperlichen Untersuchung fallen oft trockene Schleimhäute, eine beginnende Hepato-, häufiger eine Splenomegalie auf. Der Übergang zur lebensbedrohlichen komplizierten Malaria erfolgt

oft unmerklich mit versiegender Urinausscheidung oder zunächst diskreten Störungen der mnestischen Leistungen und des Verhaltens. Gelegentlich aber markiert ein scheinbar schlagartiger Bewusstseinsverlust den Übergang in die zerebrale Verlaufsform. Beim teilimmunen (semiimmunen) Patienten sind deutlich längere Intervalle zu beobachten. Wesentlich häufiger als beim Nichtimmunen kommt es beim Teilimmunen auch spät oder unbehandelt zu keinem kritischen Fortschreiten der Erkrankung (58, 45).

Das klinische Bild ist durchaus nicht uniform und kann die diversen genannten Krankheitszeichen und Symptome zu wechselnden Anteilen enthalten. Bei frühzeitiger Einnahme von antipyretisch wirksamen Analgetika kann es zu einer weiteren Maskierung und Verschleierung der Symptomatik kommen, welche die notwendige rasche Diagnosestellung verzögert. Wesentlich ist die frühzeitige Beachtung der Tropenanamnese (45, 58).

### Komplizierte Malaria

Vor allem bei der Malaria tropica können rasch, d.h. innerhalb von Stunden bis Tagen Organkomplikationen auftreten. Beim nichtimmunen erwachsenen Patienten sind besonders **Gehirn**, **Nieren** und **Lungen** betroffen.

#### -Zerebrale Malaria

Das Gehirn ist am häufigsten betroffen. Etwa 90% der Patienten, die sterben, weisen zuvor eine zerebrale Symptomatik auf –teilweise auch hervorgerufen durch das Fieber, durch eine (mitunter iatrogene) Hypoglykämie (unter Chinintherapie) oder nach generalisierten zerebralen Anfällen. Es entwickelt sich meist zuerst eine Somnolenz, dann ein stuporöses Bild, dann ein Koma. Das Koma kann aber auch sehr rasch eintreten. Neben Bewusstseinsstörungen entwickeln sich bei der zerebralen Malaria gelegentlich auch neurologische Herdsymptome. Auch Zeichen einer internukleären Ophthalmoplegie mit Augenachsendivergenz kommen vor. Ein Hirnödem scheint bei der Pathophysiologie der zerebralen Malaria eine untergeordnete Rolle zu spielen; es findet sich nur selten außer als terminales Phänomen oder bei sehr schwerkranken Patienten (92).

#### -Nierenversagen

Ein akutes Nierenversagen tritt bei Erwachsenen häufiger auf als bei Kindern und wird bei Reiserückkehrern mit importierter Malaria bei etwa 30% der Patienten mit schwerer Malaria



beobachtet. Dabei handelt es sich zum Teil um Patienten, die mit schwerster Malaria und bereits bestehendem Multiorganversagen zur Aufnahme kommen, zum Teil entwickelt sich ein isoliertes Nierenversagen langsam unter bereits erfolgreicher antiparasitärer Therapie. Bei diesen Patienten steigen die Nierenretentionswerte langsam an, die Patienten sind meist oligurisch, sehr selten polyurisch (5).

Bei schweren Verläufen mit starker Hämolyse und Hämoglobin-Freisetzung kann es zu Nierenversagen mit Dunkelfärbung des Urins kommen, dies wurde früher als Schwarzwasserfieber bezeichnet. Teilweise scheint die Ursache auf die Medikamente (insbesondere Chinin) bei vorbestehendem Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel zurückzuführen zu sein (58).

#### -Lungenbeteiligung

Ein Lungenödem mit Progress zum Adult Respiratory Distress Syndrom (ARDS) ist eine häufig zum Tode führende Komplikation der Malaria tropica. Das Lungenödem ist weniger Folge eines kardialen Versagens oder einer Flüssigkeitsüberlastung, sondern ein „*high permeability oedema*“ als Folge der mikrovaskulären Dysfunktion. Unabhängig von einem sich entwickelndem Lungenödem kann eine tiefe Kussmaul-Atmung Zeichen der ausgeprägten metabolischen Azidose sein (58).

**Die Letalität der unbehandelten Malaria tropica bei Nichtimmunen** wird auf 20-40% geschätzt, bei einem Parasitenbefall von mehr als 10% der Erythrozyten auf mehr als 60% (58, 92).

#### **Malaria tertiana**

Klinisch ist die in der angelsächsischen Diktion „benigne“ Malaria tertiana (Plasmodium ovale und vivax) von der durch Plasmodium falciparum verursachten „Malaria tropica“ im frühen Stadium auch beim nichtimmunen Patienten nicht zu unterscheiden. Bei einem Spontanverlauf tritt die Rhythmisierung der Fieberattacken häufiger von Beginn an bei der Malaria tertiana auf, während die Ausprägung einer 48-Stunden-Rhythmik bei der Malaria tropica beim Nichtimmunen häufig länger auf sich warten lässt. Die Fieberkurve kann bei adjuvant verwendeten Medikamenten wie Antipyretika oder nach bereits erfolgter Einleitung einer plasmodiziden Therapie nicht mehr als diagnostisches Kriterium herangezogen werden. Der Parasitenbefall beträgt selten mehr als 2-3% aller Erythrozyten im peripheren Blut. Ausgeprägte Thrombozytopenien ohne erhöhte Blutungsneigung wie bei der Malaria tropica sind möglich. Während die unbehandelte Malaria tropica beim Nichtimmunen häufig zu Komplikationen und letztlich zum Exitus letalis fortschreitet, ist die Malaria tertiana auch beim Nichtimmunen im Regelfall selbstlimitierend. Die häufigste Ursache für die insgesamt sehr seltenen letalen Verläufe ist eine Milzruptur (58).

Neuerliche Attacken nach beschwerdefreien Monaten bis Jahren sind bei verpasster Diagnose nicht selten. Beim Tertiana-Patient ist der zeitliche Zusammenhang zwischen Tropenaufenthalt und Ersterkrankung oft nicht so augenfällig wie beim Tropica-Patienten. Bei ersterem können viele Monate zwischen Verlassen des Endemiegebietes und Ersterkrankung liegen (43).

### **Malaria quartana**

Die Inkubationszeit der Malaria quartana beträgt mindestens 18 Tage, gelegentlich aber auch 30-40 Tage. Das klinische Bild ähnelt dem der Malaria tertiana. Die Anämie ist meist geringer ausgeprägt. Auch eine Splenomegalie kann auftreten, das Risiko einer Milzruptur scheint aber geringer als bei der Tertiana zu sein. Die Parasitämie steigt selten über 1% (58).

Die Zahl der Anfälle beträgt bei unbehandelten Patienten 20 oder mehr. Es können aber trotzdem nach längerer Zeit Rezidive durch persistierende Blutformen auftreten (Rekrudescenz), da eine Parasitämie über Jahre möglich ist. Die Parasitämie kann asymptomatisch sein oder zu Gewichtsverlust, Anämie oder Milzvergrößerung führen. So wurde in den USA bei einer 74-jährigen Patientin mit Splenomegalie mittels PCR eine Plasmodium malariae-Infektion nachgewiesen, die sie sich wahrscheinlich 40 Jahre zuvor in Griechenland zugezogen haben konnte (58).

Organkomplikationen sind bei der Malaria quartana selten. Die Pl. malariae-Infektion kann aber vermutlich bei persistierenden oder wiederholten Infektionen zu einer Immunkomplex-vermittelten Glomerulonephritis führen. Diese manifestiert sich als nephrotisches Syndrom, häufig mit Übergang in eine progrediente chronische Niereninsuffizienz bis hin zum terminalen Nierenversagen. Dies betrifft nahezu ausschließlich - häufig unterernährte - Kinder im Alter von 5-7 Jahren in Endemiegebieten (48).

### **Diagnostik und Differenzialdiagnose**

Eine rechtzeitige Malariadiagnostik kann von lebensrettender Bedeutung sein. Leider kommt es in den Industrieländern bei Reiserückkehrern oder Immigranten nicht selten zu Verzögerungen bei der Diagnosestellung. Für einen bedeutenden Teil der zum Tode führenden importierten Malariafälle in Deutschland waren Verzögerungen der Diagnosestellung mitverantwortlich (45).

Die Malariadiagnostik sollte sich an den Vorgaben der Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit orientieren (27). Danach ist eine Diagnostik zu veranlassen:

-bei jedem Patienten mit Fieber nach Aufenthalt in Malariagebieten 3 Tage bis 1 Jahr vor Erkrankungsbeginn.

-bei rezidivierendem Fieber alle 48 bzw. 72 Stunden sowie Fieber unklarer Ursache nach Aufenthalt im Malariagebieten bis Jahre vor Erkrankungsbeginn.

-Bei Immigranten aus Malariagebieten kann eine Malaria noch Jahre nach Verlassen des Endemiegebietes auftreten.

Labortechnisch hinweisend auf eine Malaria sind Thrombozytopenie, Anämie und Hämolyse (Haptoglobulinwerte).

Entscheidend ist der direkte mikroskopische Erregernachweis im Blut im dünnen Blutaussstrich und im sogenannten Dicken Tropfen, einem Verfahren, bei dem Erythrozyten durch Wasser in der Färbelösung hämolysiert und die Plasmodien so angereichert und mikroskopisch sensibler nachweisbar werden (58, 115).

Wenn keine ausreichende Erfahrung vorliegt – was bei importierter Malaria häufig zutrifft - sollte bei jedem Verdacht auf das Vorliegen einer Malaria Blut in einem spezialisierten Labor untersucht werden. Die sofortige Untersuchung (am selben Tag) von luftgetrockneten, unfixierten und ungefärbten dünnen und dicken Blutaussstrichen (Einsendung per Eilpost oder gfs. per Taxi auch über größere Entfernungen) kann lebensrettend sein.

Die Plasmodien sind bei starker Vergrößerung lichtmikroskopisch anhand ihrer charakteristischen Morphologie in Projektion auf die Erythrozyten zu erkennen: sowohl im Dicken Tropfen als auch im Ausstrich ist das Chromatin der Zellkerne rot-violett, das Plasma blau und die Erythrozyten im Ausstrich grau oder grünlich (Giemsa-Färbung).

Der Dicke Tropfen hat den Vorteil, dass er eine Anreicherungs-methode darstellt, bei der pro Gesichtsfeld wenigstens sechs- bis zehnmal mehr Parasiten als im dünnen Ausstrich vorhanden sind. Es wird gefordert, dass mindestens 200 Gesichtsfelder im Dicken Tropfen (unter Öl-Immersion, Objektiv x 100, Okular x 8 oder x 10) durchgesehen werden müssen, um eine Aussage treffen zu können. Die Zahl der parasitierten im Verhältnis zu den nichtbefallenen Erythrozyten ist bei der Malaria tropica ein wichtiges prognostisches Kriterium bezüglich des Schweregrades der Erkrankung. Eine schwere Pl. falciparum Infektion ist anzunehmen wenn mehr als 5% der Erythrozyten befallen sind (58, 92).

Zu Beginn einer Malaria können die Parasiten noch so spärlich sein, dass sie im Blutaussstrich noch nicht nachgewiesen werden können. Bei starkem Verdacht auf das Vorliegen einer Malaria sollte der Plasmodiennachweis in 12 – 14 –stündlichem Abstand noch mehrfach versucht werden (58).

Die gegenwärtig angebotenen Schnelltests verwenden Teststreifen, mit deren Hilfe eine Infektion mit *Pl. falciparum* durch den Nachweis spezifischer Antigene diagnostiziert werden kann. Es werden entweder histidinreiches Protein 2 (HRP2) oder parasitenspezifische Laktatdehydrogenase (pLDH) nachgewiesen. Das Prinzip besteht im immunchromatographischen Nachweis des spezifischen Antigens im Vollblut nach dem ELISA-Prinzip. Die Antigen-Antikörper-Bindung ergibt einen Farbumschlag am Teststreifen (50).

Bei der Eigentestung von Reisenden in Endemiegebieten bestehen allerdings Probleme. Eine Untersuchung an 98 fieberhaft erkrankten Touristen (darunter 11 mit *Malaria tropica*) in Kenia zeigte, dass nur 67 (68,4%) den Test erfolgreich durchführten. Probleme bestanden vorwiegend in der technischen Durchführung. Somit erfordert die Mitgabe von Schnelltests eine gründliche Schulung der Reisenden vor Ausreise (50).

Während der Nachweis der Plasmodien im Blutausschlag das Vorliegen einer Malaria sichert, schließt ein negatives Untersuchungsergebnis diese Erkrankung keinesfalls aus.

Nach Diagnose einer *Pl. falciparum* – Infektion muss der Schweregrad der Erkrankung festgestellt werden. Da dieser die Therapie mitbestimmt, sind zusätzliche Untersuchungen insbesondere bei der *Malaria tropica* des Nichtimmunen grundsätzlich erforderlich:

Körperlicher Untersuchungsbefund mit Körpertemperatur, Herzfrequenz, Blutdruck, Urinausscheidung, Atemfrequenz und Bewusstseinszustand.

Laboruntersuchung mit rotem und weißem Blutbild, Thrombozyten; Gerinnungsstatus, Blutzucker; Kreatinin (oder Harnstoff), Natrium, Kalium, Calcium, Transaminasen, Bilirubin, Blutgase mit Säure-Basen-Status. Quantifizierung der Parasiten (Parasitämie) als Parasiten/ Mikroliter oder als prozentualer Anteil der infizierten Erythrozyten an der Gesamterythrozytenzahl.

Apparative Untersuchungen mit EKG, Röntgen-Thorax (bei Kindern und Schwangeren nur bei begründetem Verdacht auf pulmonale Komplikationen).

#### Zusatzdiagnostik

Fachfragen hinsichtlich über die essenzielle Diagnostik hinausgehende Maßnahmen sollten im Rahmen eines tropenmedizinischen Konsils durchgeführt werden, wie z.B. weitere prognostisch bedeutsame Laborwerte und Zeichen einer komplizierten *Malaria tropica* (s. Kapitel 1.4. Klinik), *Malaria* - Schnelltests, molekularbiologische Diagnostikmethoden (Plasmodien-DNS-Nachweis mittels PCR) bzw. Serumantikörperbestimmung zur retrospektiven und additiven Diagnostik (58).

## **Differentialdiagnostik**

Malaria kann bei unspezifischer Symptomatik andere Krankheiten imitieren.

Bei Malaria ist eine Thrombozytopenie in 60% der Fälle nachweisbar. Die wichtigste Differenzialdiagnose bei Fieber und Thrombozytopenie sind neben der Malaria das Denguefieber sowie andere Arbovirosen (58).

Bei Fieber und Eosinophilie oder IgE-Vermehrung im Serum ist eine Schistosomiasis (Katayama Syndrom) oder eine andere Akutphase einer Helminthiasis zu berücksichtigen.

Leukozytenkonzentrationen geben keinen Hinweis zur Diagnose einer Malaria, da bei Malaria Normalwerte, Leukozytose und Leukozytopenie möglich sind.

Die häufigste Fehldiagnose der Malaria bei Reiserückkehrern ist der „grippale Infekt“. Besonders wenn eher untypische Symptome, wie Husten, Diarrhoe, Abgeschlagenheit im Vordergrund stehen, können differenzialdiagnostische Schwierigkeiten auftreten.

Wichtige Differenzialdiagnosen bei monosymptomatischem Fieber sind der Amöbenleberabszess, Typhus abdominalis und Paratyphus.

Der Nachweis von Plasmodien im Blut eines fieberhaften Patienten beweist eine Malaria beim nichtimmunen Reisenden. Bei semiimmunen Immigranten kann dagegen eine asymptomatische Parasitämie bestehen und das Fieber u.U. eine andere Ursache haben (58).

## **1.5 Aktualisierter Stand der Malariaprophylaxe und Notfall – Selbsttherapie**

Eine Malariavorbeugung ist möglich durch den Schutz vor Mosquitostichen (Expositionsprophylaxe) und durch die vorbeugende Einnahme von Antimalariamedikamenten (Chemoprophylaxe) (27). Eine wirksame Impfung gegen Malaria gibt es derzeit noch nicht.

### **Expositionsprophylaxe**

Der Schutz vor Stichen der weiblichen Anophelesmücke ist eine gesicherte Malariaprophylaxe (19, 59). Vor allem für nichtimmune Tropenreisende ist die Expositionsprophylaxe von größter Bedeutung.

## **Meiden von Endemiegebieten**

Die sicherste Expositionsprophylaxe besteht darin, Malariaendemiegebiete zu meiden, insbesondere während der Regenzeit, da die Entwicklung vom Ei zur flugfähigen Mücke im Wasser durchlaufen wird. Wenn zu Trockenzeiten keine Brutplätze existieren, benötigen die weiblichen Anophelesmücken keine Blutmahlzeit, da diese im Gegensatz zu Flöhen und Zecken nicht zur Ernährung, sondern zur Ei-Produktion benötigt wird, so dass während Trockenzeiten keine Plasmodien auf den Menschen übertragen werden. Somit kann eine sorgfältige Planung der Reisezeit und -route bereits eine vortreffliche Malariaprophylaxe sein (30).

## **Moskitonetze und körperbedeckende helle Kleidung**

Anophelesmücken sind dämmerungs- und nachtaktive Mücken. In den Abendstunden sollte daher körperbedeckende, langärmelige, helle Kleidung getragen werden (34). Unterschenkel und Knöchelregion sind die von Mücken bei weitem bevorzugten Körperregionen, in denen über 90% aller Stiche auftreten (38). Der Schutz kann durch die Applikation von Repellents auf die Haut und durch insektizid-imprägnierte Kleidung ergänzt werden. Parfüme, bzw. parfümierte Kosmetikartikel sollten vermieden werden, da ihr Duft Moskitos anzieht. Textildicken von  $< 1$  mm oder Textilporen von  $> 0.02$  mm können Moskitos beim Stechen penetrieren. Offensichtlich werden gerade in heißen, tropischen Ländern dünne Kleidungsstücke bevorzugt. Aus diesem Grund sollte man durch die Anwendung von Repellents, bzw. Insektiziden einen zusätzlichen Schutz vor Stichen anstreben. Dunkle Farben ziehen die Anophelesmücke an, so dass man durch helle Kleidung einen zusätzlichen Schutz erlangt (115).

Nach einer großen Studie ist durch die elektrische Klimakühlung von Räumen der beste Schutz vor Moskitostichen zu erlangen (120). Das Schlafen unter Moskitonetzen wurde in mehreren Studien als erfolgreiche Prophylaxemaßnahme nachgewiesen, allerdings sind Moskitonetze nicht immer in Urlaubsregionen vorhanden. Die Imprägnation dieser Netze mit Insektiziden bringt einen zusätzlichen Schutz für die Dauer von 2-3 Monaten, sogar wenn das Netz leichte Beschädigungen aufweist (22). Die Maschengröße sollte 1,5mm nicht überschreiten (19).

## **Repellents**

Mücken werden vor allem durch CO<sub>2</sub> in der Ausatemluft, Milchsäure und Körperwärme, aber auch weitere, weniger gut definierte Körperausdünstungen angezogen (17). Das Auftragen von Repellents zielt darauf ab, diese Anziehungsfaktoren durch intensiven Geruch oder Geschmack zu

überdecken. Diese Mückenabweisenden Mittel sollten langsam verdunsten, um lange zu wirken. Schwitzen, Winde, warme Temperaturen und Wasserkontakte reduzieren die Repellentwirkung, so dass ggf. eine häufigere Applikation für einen anhaltenden Mückenschutz erforderlich ist (22). Repellents scheinen außerdem bei Frauen, unabhängig vom Östrogenspiegel im Blut, geringere Wirkung zu haben (37).

Das vermutlich effektivste Repellent ist N,N-Diethyl-m-Toluamid oder N,N-Diethyl-3-Methylbenzamid, kurz DEET. Es wurde 1946 von der amerikanischen Armee patentiert und ist seit 1957 in verschiedenen Darreichungsformen und Konzentrationen (5-100%) im Handel erhältlich (34). Es kann sowohl auf die Haut als auch auf die Kleidung aufgetragen werden. Seine Wirksamkeit gegen verschiedene Mücken, Zecken aber auch gegen Schistosomula, ist konzentrationsabhängig und hält bis zu 12h an. Die Angaben zur Resorption nach topischer Anwendung schwanken zwischen 6% und 56% (103). Die nach Applikation oder Ingestion beobachtete Neurotoxizität besteht aus Verhaltensauffälligkeiten, Krampfanfällen und Koma. Auch kardiale und dermatologische Nebenwirkungen konnten vereinzelt beobachtet werden (34). In Anbetracht der millionenfachen Anwendung sind die berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen aber sehr selten.

Seit dem Jahr 2000 wird die neue Substanz 1-Piperidincarboxylsäure 2-(2-Hydroxyethyl)-,1-methylpropylester (Picaridin, Hepidanin) von der WHO empfohlen. Die Wirkdauer ist mindestens so lang wie die von DEET bei vergleichbarer bis besserer Verträglichkeit (24, 58).

Naturöle wie das Citrullin werden schon seit etwa 100 Jahren angewendet. Es handelt sich dabei hauptsächlich um alkoholische Extrakte aus Pflanzenteilen. Die Wirkdauer ist geringer als bei DEET (132).

Die Wirksamkeit von Vitamin B und der Einsatz von Ultraschallsendern zur Mückenvertreibung konnte in Studien als nicht signifikant eingestuft werden, weswegen diese Methoden als Repellent nicht empfohlen werden (34).

## **Insektizide**

Im Gegensatz zu den Organophosphaten sind aus Pflanzenteilen gewonnene Insektizide kaum oder überhaupt nicht toxisch für Pflanzen, höhere Tiere und den Menschen. Die Chrysanthemen (griechisch χρυσάνθεμο, chrisánthemo - die Goldblüte aus chrysós - das Gold und ánthos - die Blüte, Blume, latinisiert Chrysanthemum) sind eine Pflanzengattung aus der Familie der Korbblütengewächse (141). Die Ausbildung von Blüten ist bei der Pflanze höhenabhängig. Unter 1600 Höhenmeter werden kaum Blüten ausgebildet (58).



Abb.6: Chrysantheme

Das aus den Blüten der Chrysantheme (*Chrysanthemum cinerariaefolium*) gewonnene Pyrethrum wird von Insekten aufgenommen und verhindert nach Repolarisation der Nervenmembran die schnelle Schließung des Natrium-Kanals, so dass es zu einer anhaltenden Erregung kommt. In niedrigen Dosen werden Mücken eher aggressiv, bei zunehmender Konzentration lethargisch, um schließlich daran zu sterben. Da Pyrethrum über insekteneigene Enzyme abgebaut wird, erholen sich die bei zu geringer Konzentration vorübergehend inaktivierten Insekten wieder (141).

Pyrethrum ist als Pulver, Spray, Lösung, Creme, in Form von Plättchen und Spiralen zur Verdampfung im Handel erhältlich.

Noch geringere bis fehlende Toxizität wird den synthetisch hergestellten Pyrethrinen, die als Pyrethroide bezeichnet werden, bestätigt. Pyrethroide können zur Imprägnation von Moskitonetzen und der Kleidung verwendet werden. Trotz Waschen hält die Mücken abwehrende Wirkung über Wochen bis Monate an.

Transkutan werden Pyrethroide kaum resorbiert. Die Inhalation kann allerdings zu unerwünschten Nebenwirkungen, wie asthmoiden Beschwerden, Rhinitis, Kopfschmerzen, Übelkeit, Koordinationsstörungen, Tremor und Krampfanfällen führen. Nach Ingestion können letale Intoxikationen auftreten (58).

In den letzten Jahren ist das Interesse an mit Insektiziden behandelten Moskitonetzen für die Malariabekämpfung wiedererwacht infolge der Verfügbarkeit hoch aktiver, stabiler und für Warmblüter wenig toxischer synthetischer Pyrethroide. Die Effektivität dieser Methode wurde seit den frühen 1980er Jahren in zahlreichen Studien in Asien, Lateinamerika und Afrika belegt. Während der 1990er Jahre wurde in mehreren Studien in Afrika eine deutliche Reduktion des Ansteckungsrisikos durch den Gebrauch von insektizidbehandelten Moskitonetzen gezeigt (Morbiditätsreduktion von 50% und Mortalitätsreduktion von 20% bei Kindern afrikanischer Endemiegebiete) (87).



## Chemoprophylaxe

Eine weitere Maßnahme zum Schutz vor Malaria besteht in der Chemoprophylaxe, d.h. in der vorbeugenden Einnahme von Malariamedikamenten.

Die Schutzrate einer Chemoprophylaxe bei Reisenden lag in mehreren prospektiven Studien und Fallkontrollstudien in Abhängigkeit der verwendeten Medikamente, der Übertragungsintensität und dem Reiseverhalten zwischen 70 und 95% (84, 130).

Für eine Chemoprophylaxe stehen heute **Mefloquin**, die **Kombination Atovaquon/Proguanil** und das Antibiotikum **Doxycyclin** zur Verfügung.

Chloroquin kann in Gebieten ohne Chloroquinresistenz zur Prophylaxe und Therapie einschließlich der notfallmäßigen Selbsttherapie (NST) eingesetzt werden.

Weitere für **die NST geeignete Medikamente** sind **Mefloquin**, **Atovaquon/Proguanil** sowie **Artemether/Lumefantrin**.

Nach jeder, auch erfolgreichen Selbstbehandlung ist eine ärztliche Kontrolle dringend anzuraten (58, 27).

Auch neue Substanzen wie Atovaquon-Proguanil können keinen 100%igen Schutz garantieren (68). Die Gründe für das Versagen einer Chemoprophylaxe sind vielfältig und keineswegs nur durch Resistenzen bedingt, sondern auch durch mangelnde Compliance, Einnahmefehler, Absorptionsstörungen und eine oft lange Inkubationszeit über die Einnahme- und Wirkdauer der Chemoprophylaxe hinaus.

Zudem ist jede Art der Chemoprophylaxe mit dem Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen verbunden, deren Häufigkeit bei den derzeit am meisten verwendeten Antimalariamitteln bei 10 bis 30% liegt (64, 92).

Die Chemoprophylaxe der Malaria ist zunehmend erschwert durch die Verbreitung von Resistenzen, die gegen bereits alle existierenden Antimalariamittel möglich sind.

Eine Chemoprophylaxe ist bei Reisen in Malariagebiete mit hohem Übertragungspotenzial grundsätzlich empfehlenswert und kann das Risiko auch in Regionen mit multiresistenten Malaria tropica Erregern nach wie vor wesentlich reduzieren (58).

Die Entscheidung über die Art der Malariaphylaxe muss anhand des konkreten Reisezieles sowie der Reisezeit, der Reisedauer sowie des Reisestils vom Arzt individuell getroffen werden, unter Berücksichtigung u.a. von Vorerkrankungen, Unverträglichkeiten und Medikamenteneinnahme.

Malariagebiete werden je nach Risikoklasse von der WHO in 4 Kategorien eingeteilt. Die Empfehlungen zur Prophylaxe in den jeweiligen Risikogebieten sind in folgender Tabelle dargestellt:

#### INTERNATIONAL TRAVEL AND HEALTH 2005

	Malaria risk	Type of prevention
<b>Type I</b>	Very limited risk of malaria transmission	Mosquito bite prevention only
<b>Type II</b>	Risk of <i>P. vivax</i> malaria or fully chloroquine-sensitive <i>P. falciparum</i> only	Mosquito bite prevention plus chloroquine chemoprophylaxis
<b>Type III</b>	Risk of malaria transmission and emerging chloroquine resistance	Mosquito bite prevention plus chloroquine+proguanil chemoprophylaxis
<b>Type IV</b>	High risk of falciparum malaria plus drug resistance, or moderate/low risk falciparum malaria but high drug resistance	Mosquito bite prevention plus either mefloquine, doxycycline or atovaquone/proguanil (take one that no resistance is reported for in the specific areas to be visited)

Tabelle 2: Prophylaxeempfehlungen der WHO anhand des Malariarisikos

#### Malariaprophylaxe nach Reisegebieten:

Die aktualisierten Empfehlungen (27) beziehen neben der Resistenzsituation der Erreger auch erstmals das geschätzte relative Malariarisiko mit ein. Es werden in nachfolgender Tabelle nur diejenigen Länder aufgeführt, für die statistisch relevante Fallzahlen der nach Deutschland importierten Malaria ermittelt werden konnten und die somit reisemedizinisch und für die Zielsetzung dieser Arbeit relevant sind. Empfehlungen für alle weiteren Länder können unter [www.who.int](http://www.who.int) oder [www.dtg.mwn.de](http://www.dtg.mwn.de) eingesehen werden.

Land	Risikoeinschätzung und- gebiet/Malariaerreger	Jahreszeitliche Gefährdung	Empfohlene Medikation
Brasilien	Hohes Risiko in den Provinzen Amapa, Rondônia, Roraima; bei Aufenthalt in den o.g. Gebieten > 7 d; Erreger: <i>P. falciparum</i> ~25% (höher in neuen Bergbau-, Minen- und Holzabbaugebieten)	Ganzjährig	P
	bei Aufenthalt in den o.g. Gebieten ≤ 7 d	Ganzjährig	T
	Risiko in den übrigen Gebieten < 900 Meter		T
	Malariafrei: Ostküste inkl. Fortaleza, Iguaçu und		

	Städte (außer im Amazonasbecken)		
Gambia	Hohes Risiko im ganzen Land inklusive der Städte; P.falciparum>85%	Ganzjährig	P
Ghana	Hohes Risiko im ganzen Land inklusive der Städte; P.falciparum>85%	Ganzjährig	P
Indien	Risiko im ganzen Land in Höhenlagen unter 2000 Meter Erreger: P. falciparum 40 bis 50 %  Geringes Risiko in den Großstädten Malariafrei: Höhenlagen über 2.000 Meter von Himachal Pradesh, Jammu und Kaschmir, Sikkim, Arunchal Pradesh und die Lakkadiven	Ganzjährig  Ganzjährig	T
Nepal	Hohes Risiko (besonders in der Regenzeit) im Süden in ländlichen Gebieten des Terai (Bara, Dhanukha, Kapilvastu, Mahotari, Parsa, Rautahat, Rupendehi und Sarlahi), v.a. an der Grenze zu Indien z. B. im Royal Chitwan Park Erreger: P. falciparum > 10 %  Malariafrei: Kathmandu, Nord-Nepal	Ganzjährig	T
Kamerun	Hohes Risiko im ganzen Land inklusive Städte Erreger: P. falciparum > 85 %	Ganzjährig	P
Kenia	Hohes Risiko im ganzen Land < 2.500 Meter inklusive Städte Erreger: P. falciparum > 85 %  Geringes Risiko in Nairobi und im Hochland über 2.500 Meter	Ganzjährig	P
Nigeria	Hohes Risiko im ganzen Land inklusive Städte Erreger: P. falciparum > 85 %	Ganzjährig	P
Thailand	Hohes Risiko in den Grenzgebieten im Nordwesten zu Myanmar (Tak) und im Südosten zu Kambodscha (Trat) bei Aufenthalt in den o.g. Gebieten > 7 d Erreger: P. falciparum > 55 bei Aufenthalt in den o.g. Gebieten ≤ 7 d  Risiko in den übrigen Gebieten, inkl. Touristengebiete im Goldenen Dreieck, Küsten, Khao Sok National Park und auf einigen Inseln z.B. Ko Chang und Ko Mak vor Trat  Malariafrei: Bangkok, Chanthaburi, Chiang Mai, Chiang Rai, Pattaya, Phuket, Ko Samui	Ganzjährig  Ganzjährig  Ganzjährig	APP/DP  APT/ALT  APT/ALT  APT/ALT
Uganda	Hohes Risiko im ganzen Land inklusive Städte Erreger: P. falciparum > 85 %	Ganzjährig	P
Südafrika	Hohes Risiko im Osten der Mpumalanga Provinz (inkl. Krüger- und benachbarte Parks), in der	September bis Juni	P

	<p>Northern Province, im Nordosten von KwaZulu-Natal</p> <p>Erreger: P. falciparum &gt; 90 %</p> <p>Risiko in den o.g. Provinzen</p> <p>Sehr geringes Risiko im übrigen Norden: im Osten von KwaZulu-Natal bis zum Tugela-Fluß und im Nordwesten bis Swartwater</p> <p>Malariafrei: übrige Gebiete</p>	<p>Juli bis August</p> <p>Ganzjährig</p>	<p>T</p> <p>T</p>
Senegal	<p>Hohes Risiko im ganzen Land inklusive Städte</p> <p>Erreger: P. falciparum &gt; 85 %</p>	ganzjährig	P
Venezuela	<p>Risiko in südlichen und östlichen Provinzen</p> <p>Erreger: P. falciparum &gt; 25 %</p> <p>Malariafrei: Städte, Zentral- und Westküste, Isla Margarita</p>	Ganzjährig	T
Franz. Guayana	<p>Risiko im ganzen Land</p> <p>Erreger: P. falciparum 70 %</p>	ganzjährig	T
Suriname	<p>Risiko im ganzen Land, höher in den südl. Landesteilen, geringer in Paramaribo und an der Küste</p> <p>Erreger: P. falciparum 76 %</p>	ganzjährig	T
Bangladesh	<p>Hohes Risiko in der Chittagongregion in den östlichen Grenzgebieten zu Myanmar und Indien sowie zu den nordöstlichen Grenzgebieten zu Indien (Meghalaya), Risiko in den übrigen Landesteilen</p> <p>Erreger: P. falciparum 45 %, nach Osten zunehmend</p> <p>Malariafrei: Dhaka-City</p>	ganzjährig	T
Sri Lanka	<p>Risiko im ganzen Land, vorwiegend im NW</p> <p>Erreger: P. falciparum 13 %</p> <p>Malariafrei: die Distrikte Colombo, Kalutara, Galle und Nuwara Eliya</p>	Ganzjährig	T
Indonesien	<p>Hohes Risiko in Irian Jaya sowie auf allen Inseln östlich von Bali, einschließlich Lombok und Flores</p> <p>bei Aufenthalt in den o.g. Gebieten &gt; 7 d</p> <p>Erreger: P. falciparum &gt; 65 %</p> <p>bei Aufenthalt in den o.g. Gebieten ≤ 7 d und in den übrigen Gebieten</p> <p>Malariafrei: große Städte sowie die Touristenzentren Bali und Java</p>	<p>Ganzjährig</p> <p>Ganzjährig</p>	<p>P</p> <p>T</p>
Vietnam	<p>Risiko im ganzen Land &lt; 1.500 Meter; höheres Risiko in den drei zentralen Hochlandprovinzen</p>	ganzjährig	APT/ALT

	<p>Dak Lak, Gia Lai und Kon Tum und in den drei Südpfeilen Ca Mau, Bac Lieu und Tay Ninh</p> <p>Erreger: <i>P. falciparum</i> &gt; 70 %</p> <p>Malariafrei: große Stadtzentren, Delta des Roten Flusses, Küste nördlich von Nha Trang</p>		
China	<p>Risiko in entfernten ländlichen Gebieten über 1500 Meter</p> <p>südlich des 25° N in den Provinzen Hainan, Yunnan, Guangxi, Guangdong, Fujian, Guizhou</p> <p>Erreger: <i>P. falciparum</i> nur in Hainan und Yunnan sonst fast ausschließlich <i>P. vivax</i></p> <p>vom 25-33° N in den Provinzen Yunnan, Guangxi, Guangdong, Hunan, Fujian, Guizhou, Jiangxi, Sichuan, Xizang (nur Zangbo-Tal im äußersten Südosten), Hubei, Anhui, Jiangsu</p> <p>Nördlich des 33° N in den Provinzen Anhui, Jiangsu, Shandong</p> <p>Sehr geringes Risiko im Norden von Hongkong und in einzelnen ländlichen Gebieten</p> <p>Kein Risiko in den anderen Provinzen und in den Großstädten</p>	<p>Januar bis Dezember</p> <p>Mai bis Dezember</p> <p>Juli bis November</p> <p>ganzjährig</p>	<p>T</p> <p>T</p> <p>T</p> <p>keine</p>
Costa Rica	<p>Risiko in ländlichen Gebieten im Norden in den Kantonen Matina, Talamanca (Provinz Limón) und Los Chiles (Provinz Alajuela)</p> <p>Erreger: <i>P. falciparum</i> &lt; 1 %</p> <p>Sehr geringes Risiko in den ländlichen Gebieten der übrigen Landesteile</p> <p>Malariafrei: San José, zentrales Hochland</p>	ganzjährig	CT
Dominikanische Republik	<p>geringes Risiko im ganzen Land, v.a. im Westen</p> <p>Erreger: <i>P. falciparum</i> 100 %</p>	ganzjährig	CT
Honduras	<p>Risiko im ganzen Land &lt; 1.500 Meter inklusive Inseln</p> <p>Erreger: <i>P. falciparum</i> 5 %</p> <p>Malariafrei: Tegucigalpa</p>	Ganzjährig	CT

Mexico	<p>Risiko in ländlichen, selten besuchten Gebieten in den Tälern &lt; 1.000 Meter von Zentralmexiko, Cancun, südöstl. Staaten, Pazifikküste südlich von Guaymas, Golfküste westlich von Veracruz Erreger: P. falciparum &lt; 1 %</p> <p>Malariafrei: Große Städte, Norden, Baja California, Yucatan</p>	Ganzjährig	CT
--------	---	------------	----

Tabelle 3: Chemoprophylaxeempfehlungen der DTG für die in vorliegender Arbeit untersuchten malariaendemischen Reiseländer

### **P= P** steht für "Chemo-**P**rophylaxe empfohlen"

Prophylaxe mit Mefloquin (Lariam®), alternativ Atovaquon/Proguanil (Malarone®) oder Doxycyclin (Monohydrat-Präparate) in Hochrisikogebieten, wo überwiegend Mefloquin-sensible Falciparum-Malariastämme vorkommen: Afrika südlich der Sahara, Papua Neu Guinea, Salomonen, Indonesien östlich von Bali, Südpfevinzen von Nepal (Terai), Brasilien (nur in Rondônia, Roraima, Amapá).

### **T= T** steht für "Standby**t**herapie empfohlen"

Notfalltherapie mit Mefloquin (Lariam®) oder alternativ Atovaquon/Proguanil (Malarone®) oder alternativ Artemether/Lumefantrin (Riamet®) in Gebieten mit mittlerem oder geringem Malariarisiko, wo überwiegend Mefloquin-sensible Falciparum-Malariastämme vorkommen und Mefloquin oder Atovaquon/Proguanil zuvor nicht bereits als Prophylaxe genommen wurden.

### **APT/ALT= T** steht für "Standby**t**herapie empfohlen"

Notfalltherapie mit Atovaquon/Proguanil (Malarone®) oder mit Artemether/Lumefantrin (Riamet®) in Gebieten mit bekannter Mefloquin-Resistenz: Myanmar, Thailand, Laos, Kambodscha, Vietnam.

### **APP/DP= P** steht für "Chemo-**P**rophylaxe empfohlen"

Prophylaxe mit Atovaquon/Proguanil (Malarone®) oder Doxycyclin (Monohydrat-Präparate) in Gebieten mit hochgradigen Mefloquinresistenzen: Thailand: Trat, Tak sowie Extremreisen in thailändischen Grenzgebieten zu Myanmar, Laos, Kambodscha, sowie generell für Last-minute-Reisende.

### Besondere Personengruppen

Für eine Malariaphylaxe bei besonderen Personengruppen wie Kinder, Schwangere, Personen mit längerfristigen bzw. wiederholten Tropenaufenthalten sowie Reisende mit Vorerkrankungen verweise ich auf: DTG (2007): *Empfehlungen zur Malariavorbeugung* (27) sowie *Centrum Reisemedizin 2007: Malariavorbeugung bei Reisenden mit Vorerkrankungen* ([www.crm.de](http://www.crm.de)) (20).

## **Notfall-Selbsttherapie (Stand-by Therapy)**

### Prinzipien

Trotz der Verfügbarkeit prophylaktischer Maßnahmen erkrankt jedes Jahr eine beträchtliche Anzahl von Reisenden an Malaria, zwischen 600 und 1000/Jahr in Deutschland und 7000-8000/Jahr europaweit (134, 67). Die Mehrzahl der Erkrankungen wird durch *Plasmodium falciparum*, den Erreger der gefährlichen Malaria tropica, verursacht. Die Letalität in einigen Ländern Westeuropas lag dabei in den letzten Jahren zwischen 0 und 3,6% (88).

An den meisten touristisch organisierten Aufenthaltsorten von Reisenden sind meist Gesundheitseinrichtungen vorhanden, die rasch im Falle einer malariaverdächtigen Erkrankung aufgesucht werden können. In einigen Gebieten (v.a. Afrika südlich der Sahara) ist dies jedoch meist nicht möglich, da oft keine bzw. keine kompetente medizinische Versorgungsstruktur zeitnah erreichbar ist. Aus diesem Grund wurde das Konzept der **Notfall-Selbsttherapie (Stand-by-Therapy)** eingeführt (130). Dies sieht vor, dass Reisende eine therapeutische Dosis eines geeigneten Antimalariamittels im Falle des Auftretens einer malariaverdächtigen Erkrankung und nicht zeitnah erreichbarer medizinischer Versorgung selbst einnehmen (58, 134). Ein wesentliches Problem dieses Konzeptes ist das Stellen der Selbstbehandlungsindikation bei akuter fieberhafter Erkrankung des Reisenden.

Reisende, denen Medikamente für eine Notfall-Selbsttherapie (NST) verordnet werden, müssen eine genaue Aufklärung mit präzisen Anweisungen erhalten bezüglich der Erkennung malariaverdächtiger Symptome, der Indikation einer NST sowie der Notwendigkeit der Einnahme einer vollständigen therapeutischen Dosis. Außerdem muss aufgeklärt werden über mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen, über ein mögliches Versagen einer NST sowie über die Tatsache, dass die NST keinen Ersatz zur ärztlichen Behandlung darstellt und in jedem Fall trotz Durchführung einer NST ärztliche Hilfe aufzusuchen ist (58).

Die Indikation zur Verordnung einer NST ist im Grunde unabhängig davon, ob eine Chemoprophylaxe durchgeführt wird oder nicht. Insgesamt erscheint eine NST für medizinisch unterversorgte Malariagebiete besonders dann wichtig, wenn keine kontinuierliche Chemoprophylaxe durchgeführt wird (58). Nicht indiziert ist eine NST bei Aufenthalten in Gebieten mit guter medizinischer

Versorgung. Ein häufiges Missverständnis ist die von Reisenden und z.T. auch von Ärzten geäußerte Ansicht, dass die NST ein Ersatz für die Chemoprophylaxe sei. Die Mitnahme von Antimalariamitteln zur NST kann vielmehr mit oder ohne gleichzeitige Chemoprophylaxe indiziert sein. Die Indikation zur Durchführung einer Chemoprophylaxe sollte unabhängig von der Indikation für die NST gestellt werden.

Eine NST ohne Chemoprophylaxe kommt am ehesten in Betracht bei:

- kurzfristiger Malariaexposition (nur wenige Tage), z.B. kurze Geschäftsreisen in Städte oder kurze, wiederholte Aufenthalte in Malariaendemiegebieten (z.B. Flugzeugbesatzungen).
- Reisen in Gebiete mit sehr niedriger Malariainzidenz
- bekannte Unverträglichkeit einer Chemoprophylaxe (58)

Folgende Medikamente werden von der DTG zur Notfall-Selbsttherapie der Malaria empfohlen (Stand 2007) (27):

-Mefloquin

-Chloroquin

-Atovaquon/Proguanil

-Artemether/Lumefantrin

Bei Schwangeren ist Chinin das Mittel der Wahl zur NST. Mefloquin sollte nur unter besonderer Nutzen/Risikoabwägung eingesetzt werden (nicht im 1.Trimenon). Ausreichende Erfahrungen mit Atovaquon-Proguanil und Artemether-Lumefantrin liegen nicht vor. Bei Kindern sind Mefloquin (ab 5kg Körpergewicht), Atovaquon-Proguanil (ab 11kg Körpergewicht) und Artemether-Lumefantrin (ab 35kg Körpergewicht) für die NST geeignet. Bei Säuglingen unter 5kg ist Chinin das Mittel der Wahl (58).

### **Bewertung der Notfall-Selbsttherapie:**

Die Diagnose einer Malaria alleine aufgrund des klinischen Bildes ist unzuverlässig und selbst für medizinisches Personal schwierig. Fieber ist ein häufiges bei Fernreisenden auftretendes Symptom, das auch bei kurzen Aufenthalten in tropischen Entwicklungsländern mit einer Häufigkeit von 3,8-10,5 % beobachtet wird (131).



Daher wurde vermutet, dass Reisende nicht angemessen mit der Empfehlung einer NST umgehen können. Insbesondere wurde befürchtet, dass die Häufigkeit von fieberhaften Erkrankungen verschiedener Ursachen bei Tropenreisenden zu einer unkontrollierten Überbehandlung mit den kombinierten Risiken von Fehldiagnosen und Nebenwirkungen führt (115). Schließlich wurde befürchtet, dass die NST Empfehlung zur Vernachlässigung einer indizierten Chemoprophylaxe führen könnte (91).

Zum Umgang mit NST-Empfehlungen liegen mittlerweile prospektive Studien vor (114, 91). Beide Studien bestätigen die hohe Inzidenz fieberhafter Erkrankungen (8,1-10,4 %) bei Kurzzeitreisenden in Malariagebiete (mittlere Aufenthaltsdauer 4 Wochen). Trotzdem wurde nur von einem kleinen Teil der Reisenden eine NST durchgeführt (0,5-1,4 % aller Reisenden, 4,9-17 % der Reisenden mit Fieber) und nur bei 10,8-16,7 % dieser Fälle konnte retrospektiv eine Malaria bestätigt werden; 57 % der Patienten suchten nach einer NST ärztliche Hilfe auf. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der NST wurden von 30 bzw. 15 % der Patienten angegeben (am häufigsten bei Anwendung von Mefloquin oder Mefloquin + Sulfadoxin-Pyrimethamin). In einem Fall war deswegen eine stationäre Behandlung erforderlich. Bei Reisenden mit gleichzeitiger NST- und Chemoprophylaxe-Empfehlung war die Compliance mit der Chemoprophylaxe nicht schlechter als in vergleichbaren Chemoprophylaxestudien (84, 130).

**Zusammenfassend** weisen beide Studien auf die besondere Bedeutung einer genauen Aufklärung des Reisenden mit präzisen verbalen und schriftlichen Anweisungen für einen verantwortungsvollen und angemessenen Umgang mit einer NST-Empfehlung hin.

Grundsätzlich hat sich das Konzept der NST als eine zusätzliche Maßnahme im Rahmen der Malaria-Prävention bei Reisenden bewährt. Unter der Voraussetzung einer gründlichen Aufklärung mit präzisen Handlungsanweisungen gehen die Reisenden ganz überwiegend verantwortungsvoll mit der NST-Empfehlung um. Die Befürchtungen der Vernachlässigung einer indizierten Chemoprophylaxe zugunsten einer alleinigen NST-Strategie oder der Übermedikation mit dem Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen haben sich nicht bestätigt. Neue Medikamente mit noch besserer Verträglichkeit und noch zuverlässigerer Wirksamkeit auch in Multiresistenzgebieten lassen dieses Konzept auch in Zukunft sinnvoll erscheinen (58).

### **Ermittlung der individuellen Prophylaxe in der Reisemedizin**

**Die Empfehlungen zur Chemoprophylaxe richten sich nach Reiseziel, Art, Dauer und Zeit der Reise sowie weiteren Aspekten. Die oben beschriebenen Maßnahmen zur Expositionsprophylaxe gelten dagegen für Reisen in alle Malariaendemiegebiete und sollten somit immer durchgeführt werden.**

## 1. Reiseziel

Die aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) aus dem Jahr 2006 (27) richten sich nach dem Malariarisiko und dem Vorkommen chloroquinresistenter Plasmodien. In Tabelle 3 sind diese tabellarisch zu den in vorliegender Arbeit untersuchten Malariagebieten aufgeführt.

So wird einerseits in Regionen mit hohem Risiko und chloroquinresistenten Plasmodien, wie z.B. in Afrika südlich der Sahara, eine kontinuierliche Chemoprophylaxe mit Mefloquin oder Atovaquon-Proguanil empfohlen. Andererseits ist in Mittelamerika das Malariarisiko für alle Reisenden gering und westlich des Panamakanals sind bisher keine chloroquinresistenten Plasmodien beschrieben worden, so dass die Mitnahme von Chloroquin zur notfallmäßigen Selbstbehandlung ausreichend ist. Während die kontinuierliche Chemoprophylaxe die Erkrankung verhindern soll, dient die Notfallbehandlung der Vermeidung schwerer Krankheitsverläufe in Regionen mit geringem Malariarisiko. Basis dieser Empfehlung ist die kritische Abwägung zwischen dem Malariarisiko und der potenziellen Nebenwirkungen einer kontinuierlichen Medikamenteneinnahme (58, 27).

## 2. Reisezeit

Da innerhalb eines Landes das Malariarisiko unterschiedlich ist und zudem jahreszeitlich schwanken kann, enthalten die DTG-Empfehlungen eine Länderliste mit detaillierten Beschreibungen. Da Veränderungen der Endemiegebiete auch kurzfristig zu veränderten Empfehlungen führen, wird für eine aktuelle Empfehlung auf die Internet-Seiten der DTG und WHO verwiesen (27, 143).

## 3. Reiseart und -dauer

Dem Individual- oder Rucksacktourismus wird ein höheres Risiko zugeordnet als dem organisierten oder Pauschalismus, der vorwiegend klimatisierte Hotelräume vorsieht. Für Geschäftsreisende kann es trotz eines geringen Malariarisikos im Reisegebiet vorteilhafter sein, eine kontinuierliche Chemoprophylaxe für die meist kurze Reisezeit durchzuführen als eine Erkrankung mit Gefährdung von Geschäftsverhandlungen, etc. zu riskieren. Es sind Kontraindikationen der zur Chemoprophylaxe empfohlenen Medikamente im Zusammenhang mit Reiseaktivitäten zu berücksichtigen. Da z.B. Mefloquin zentralvenöse Nebenwirkungen verursachen kann, ist es beim Bergsteigen und Flaschentauchen kontraindiziert, um Reisende nicht zu gefährden. Mit zunehmender Reisedauer steigt zwar das Malariarisiko, aber Langzeitreisende werden aufgrund der Kenntnisse des Mikroklimas und des damit verbundenen Stechverhaltens der Mücken möglicherweise vorübergehend auf eine

Chemoprophylaxe verzichten können, weil zeitweise, z.B. in Trockenzeiten, das Malariarisiko lokal minimal ist (58).

## 1.6 Faktoren, die das Malariarisiko in Reisegebieten bestimmen

Die Einschätzung des Malariarisikos für Reisende setzt Kenntnisse über die epidemiologische Bedeutung der Malaria in häufig besuchten Reiseländern voraus.

Die gefährliche, durch *Pl. falciparum* hervorgerufene Malaria tropica kommt zwischen den Breitengraden 37° N und 31° S vor.

Insgesamt sind weltweit 80% aller Malariaerkrankungen auf eine Infektion mit *Pl. falciparum* zurückzuführen; der Rest entfällt auf *Pl. vivax*, *malariae* und *ovale* (115). Außerhalb Afrikas leiden geschätzte 10 – 20 Millionen Menschen an Malaria tropica, davon 80 % in Asien. Zweidrittel aller Malariafälle auf dem amerikanischen Kontinent werden im Amazonasgebiet registriert.

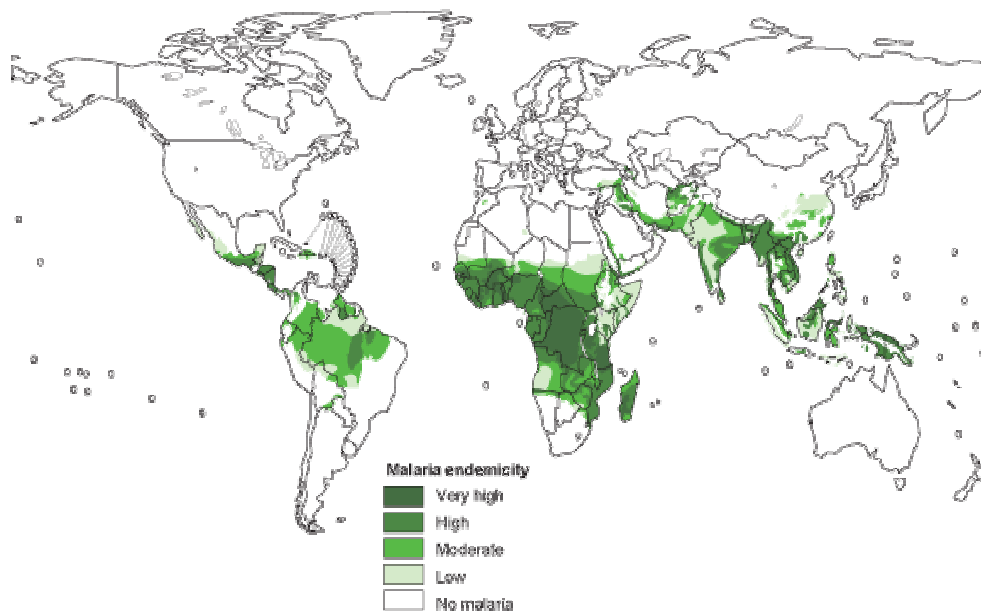


Abb. 2: Globale Verteilung der Malaria 2005

<i>Location</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
Africa				
North	–	(+)	–	–
Sub-Sahara	++	(+)	+	+
Asia				
India	+	++	(+)	(+)
Southeast Asia	++	+	(+)	(+)
Americas				
Central	+	++	(+)	(+)
Hispaniola	++	(+)	(+)	(+)
South of Costa Rica	+	++	(+)	+
Oceania				
Papua New Guinea	++	+	+	(+)
Vanuatu	++	+	+	(+)
Solomon Islands	++	+	+	(+)

++ = predominant; + = present; (+) = rarely present; – = absent.

Tabelle 4: Globale Verteilung der Malariassp.

Faktoren, die das Malariarisiko bestimmen:

- Vorkommen und Verbreitung der Plasmodiumspezies
- Transmissionsintensität
- Veränderungen der Malariasituation
- Dichte des Übertragungsvektors
- Endemizitätsgrad
- Expositionszeit
- Expositionsintensität
- Erregerresistenzen

Von besonderer Bedeutung für die Einschätzung des Malariarisikos sind Kenntnisse über Vorkommen und Verbreitung der Plasmodium – Spezies, insbesondere über die Verbreitung von *Pl. falciparum*. Es ist gegenwärtig in 89 Ländern verbreitet und Ursache von 50 % aller Malariainfektionen in Südostasien und von 90 % in Afrika südlich der Sahara (115).

Die Malariatransmission ist bestimmt durch die Interaktion von Mensch, Parasit und Übertragungsvektor (73). Eine endemische Malaria erfordert zudem geeignete klimatische und sozioökologische Bedingungen. Die Transmissionsintensität steht in direkter Abhängigkeit zur Vektorintensität, zur Wirtempfänglichkeit und zur Verbreitung der Malariaerreger (115).

<b>Vektorintensität abhängig von:</b>	<b>Wirtempfindlichkeit abhängig von:</b>	<b>Verbreitung des Malariaerregers abhängig von:</b>
Geographie, Klima, Regenfall	Grad der Immunität (nichtimmun, semiimmun)	Plasmodienspezies
Anophelesspezies	Gesundheitszustand (u. a. Schwangerschaft)	Anophelesspezies
Bevölkerungsdichte	sozioökonomischem Status	Geographie und dem Klima
sozioökonomischem Status der Bevölkerung	der Dichte der infizierten Vektoren	Resistenz gegenüber Anti – Malaria – Medikamenten
Resistenz gegenüber Insektiziden	Dichte der infizierten Bevölkerung	

Tabelle 5: Abhängigkeiten der Transmissionsintensität

Plötzliche Veränderungen der Malariasituation oder gar Rückkehr der Malaria nach vorausgegangener Eindämmung oder Elimination ist meist Ausdruck und Folge einer aktuellen Änderung des ökologischen bzw. sozialen Umfeldes in einer Region (13). Aktualisierte Kenntnisse über veränderte Malariasituationen in einem Reiseland sind von hoher reisemedizinischer Relevanz. So können z. B. infolge durchaus sinnvoller, nutzbringender Entwicklungsprojekte, wie Schaffung von Stauseen oder Bewässerungssystemen in der Landwirtschaft oft riesige, neue Brutplätze für den Übertragungsvektor entstehen. Auch können Migrationsbewegungen (z. B. durch Naturkatastrophen, kriegerische Auseinandersetzungen) durch Einschleppung von Malariaerregern in eine nichtimmune Bevölkerung sehr schnell Malariaepidemien bewirken, die auch für den nichtimmunen Reisenden ein stark erhöhtes Infektionsrisiko bedeuten (123). Ein Beispiel dafür ist die plötzliche Malariaepidemie im NO Kenias, welche 1998 drei Monate nach heftigen Regenfällen im Anschluß an eine zweijährige Trockenperiode auftrat und bis zu 390 Malariainfizierte pro 1000 der Bevölkerung zur Folge hatte; einer von 1000 Infizierten starb daran täglich (10). Diese Malariaepidemie reflektierte sich auch in einer zunehmenden Häufigkeit von Malaria bei Keniatouristen (10, 100).

Käme es zur prognostizierten Klimaänderung, würde die Zahl der Malaria – Exponierten von heute 40% auf 60% der Weltbevölkerung ansteigen (77, 78) und damit das Malariarisiko auch für Reisende entsprechend steigen.

Eine „urbane“ Malaria ist zunehmend in den Städten Afrikas verbreitet, welche auch die modernen „City Centre“ nicht mehr verschont (1, 75). Ferner ist in den letzten Jahren eine Rückkehr der Malaria

zu verzeichnen, z. B. in der Türkei, im Irak, in Aserbaidschan, in Tadschikistan und in der Dominikanischen Republik. Weitere Beispiele für ein Wiederauftreten/Rückkehr der Malaria sind:

Costa Rica:

Eine ungewöhnliche Häufung von 13 Erkrankungen an Malaria tropica innerhalb von Wochen wurde 2006 aus der Provinz Limon im Südosten von Costa Rica gemeldet, wo normalerweise das Malariarisiko fast ausschließlich auf Infektionen mit *P. vivax* beschränkt ist (20).

Jamaika:

Nach mehr als 40 Jahren gibt es auf Jamaika wieder autochthone Malaria. Ende 2006 wurden 21 Erkrankungen durch *P. falciparum* gemeldet, darunter ein US-Tourist, der sich kurzfristig auf der Insel aufhielt. Die Mehrheit der Fälle stammt aus einem hygienisch sehr schlecht versorgten Stadtviertel der Hauptstadt Kingston, wo sich ausgedehnte Feuchtbiotope befinden. Jamaika wurde 1966 als „malariafrei“ zertifiziert (21).

Gründe hierfür sind u. a. Bevölkerungsbewegungen, Umweltveränderungen, militärische Konflikte und Vernachlässigung der Bekämpfungsmaßnahmen (115).

Seit einigen Jahren wird auf die Etablierung der sog. „Highland-Malaria“ in der zentralen und südlichen Rift Valley Provinz Kenias und dem benachbarten Tansania aufmerksam gemacht (25). Bisher galt die Faustregel „oberhalb von 1800 Höhenmeter gibt es keine Malaria“.

Doch aufgrund klimatischer und ökologischer Veränderungen steigt die Malaria in immer höher gelegene Gebiete bis über 2000 Höhenmeter. Da die Menschen dort keine ausgeprägte Teilimmunität besitzen, nimmt das Malariavorkommen einen epidemischen Charakter an, v.a. während und nach der Winterregenzeit (Oktober-Dezember). Davon sind auch zunehmend nichtimmune Touristen betroffen (25).

Welche Folgen für das Malariavorkommen Kriege, Bürgerkriege, Flüchtlingsströme etc. und ein damit oft verbundener Zusammenbruch der Infrastrukturen mit Entstehung von Elendsquartieren und einem engen Kontakt von Menschenmassen haben, zeigt die gegenwärtige Lage in Afrika: ca. 30% der jährlich auf nahezu eine Million geschätzten Todesfälle durch Malaria treten alleine in Regionen auf, in denen derartige Notlagen vorherrschen (16).

Die Enge von Menschenansammlungen verbunden mit oft desolaten, provisorischen Wohnbedingungen erhöhen gewaltig die Mosquitopopulation mit der Folge erhöhter Stechfrequenzen und einer erhöhten Malaria-Transmission. Dazu kommt durch eine meist verspätete oder gar fehlende Behandlung von Malariainfizierten eine längere Verweildauer der Malariaparasiten im Blut, was wiederum die Transmissionsintensität erhöht.

Infolge des Bürgerkriegs 1993 in Burundi entwickelte sich zwischen Oktober 2000 und März 2001 eine massive Malariaepidemie mit 2,8 Millionen Malariafällen (bei einer Gesamtpopulation von sieben Millionen) (16).

Ein weiteres Beispiel dafür, welche Folgen eine Unterbrechung der Vektorbekämpfung haben kann, ist Afghanistan. Während dort vor Einsetzen des Bürgerkriegs 1979 Malaria als nahezu eliminiert galt, kehrte die Infektion während der vergangenen 30 Jahre kontinuierlich zurück: heute sind 12 von 21 Millionen der Bevölkerung wieder Malaria – exponiert und seit 1999 wird die Zahl der Infizierten auf 2-3 Millionen geschätzt (meist *P. vivax*, zunehmend wird auch *P. falciparum* diagnostiziert) (142).

### **Klimaänderung (globale Erwärmung) und Malaria-Expansion:**

Neue malariaendemische Gebiete entstehen durch Schaffung neuer Habitate für den Überträger, die Anophelesmücke, sowie durch eine höhere Umgebungstemperatur zur Entwicklung des Malariaerregers, Plasmodium ssp. (*P. vivax* benötigt 14,5-16 Grad; *P. falciparum* 16-19 Grad zur Entwicklung in seinem Wirt).

Nach dem Wetterphänomen „El Niño“ 1997/98 wurde in Uganda ein erhöhter Regenfall (=vermehrte Brutplätze für Mosquitos) und kurze Zeit später eine erhöhte Anzahl von Malariafällen registriert (61).

Eine einfache Korrelation von Wetter und Malariaübertragung ist dennoch schwierig aufzuzeigen. So kann der oben beschriebene Anstieg der Malariafälle im Hochland von Ostafrika (sog. Highland Malaria) ebenso auf eine Vernachlässigung des Mosquitonetzegebrauchs oder der Vektorkontrolle zurückzuführen sein.

Ein weiteres Vordringen der Anophelesmücke bereitet Nordaustralien Sorge, das sehr nahe an malariaendemischen Gebieten liegt und wo schon autochthone Malariafälle auftreten: eine Steigerung der Temperaturen um nur 1,5 Grad und des Niederschlags um 10% könnten dort wichtige Touristengebiete durch Malaria bedrohen (61).

Dagegen könnten durch Ausdehnung von Dürregebieten infolge des Klimawandels bestimmte Malariagebiete frei von Malaria werden.

Die Registrierung aktueller Malariaentwicklungen ist von großer Wichtigkeit, um die Empfehlungen zur Malariaphylaxe für Reisende rasch zu aktualisieren.

Während aus den meisten Ländern Südamerikas und Asiens regelmäßige Berichterstattungen über Vorkommen, epidemiologische Veränderungen und aktualisierte Resistenzentwicklungen der Malaria



erfolgen, gibt es diese aus Afrika bisher nur unzureichend. Die Erfassung der aktuellen Malariasituation bedient sich heute u. a. moderner Technologien, meist GIS – gestützt, durch welche mittels umfassender Informationen über Vegetation, Temperatur, Klimaveränderung, Wolkendichte und Bevölkerungsdichte rasch und präzise eine epidemiologische Analyse erstellt werden kann (115).

Das Risiko für eine Malariainfektion auf Reisen hängt ferner von der geographischen Verteilung und Dichte des Übertragungsvektors ab (81). Optimale Lebensbedingungen für die Überträgermücken sind Temperaturen zwischen 20 und 30 °C, eine hohe Luftfeuchtigkeit und nicht zu heftige Regenfälle. Die Sporogonie ist i.d.R. ab einer Höhe über 1500 Meter negativ beeinträchtigt, in Äquatornähe aber erst über 2500 Meter. 60 – 70 von über 400 unterschiedlichen Anopheles – Spezies können Plasmodien übertragen, wobei das Stechverhalten erheblich variiert: einige bevorzugen Menschen, andere Tiere, einige stechen v. a. innerhalb von Behausungen, andere außerhalb. Ihr Flugradius bemisst 2 – 3 km. Die Rate infektiöser weiblicher Anopheles – Mücken beläuft sich in Afrika auf etwa 2 – 5 %, in anderen endemischen Regionen auf 0,5 – 2 % (115).

Ein seit Jahrzehnten bestehendes Problem der Malariabekämpfung sind Insektizid – resistente Anopheles – Mücken. 1939 entdeckte der Schweizer Paul Müller das Insektizid Dichlordiphenyltrichloräthan (DDT). Dieses ermöglichte weltweit über Jahre eine bedeutende Reduktion der Malariaübertragung durch Abtötung der Anopheles – Mücken (104). Leider entwickelte sich - v. a. infolge des weltweit unkontrollierten Einsatzes von DDT in der Landwirtschaft - über die Jahre eine zunehmende Mückenresistenz, wobei die Resistenzrate von 0 % 1947 auf 67 % im Zeitraum 1981 – 1985 stieg (124). Mittlerweile gibt es leider auch Resistenzen gegenüber den toxisitätsarmen Pyrethroiden, wie Permethrin und Deltamethrin (45).

Als eine Alternative zum Sprühen von Insektiziden gelten heute mit Insektiziden (meist Pyrethroide) imprägnierte Bettnetze als bewährte Expositionsprophylaxe (15).

Für die dem Reisenden zu empfehlende Malariaprophylaxe spielen Kenntnisse über den Endemizitätsgrad der Malaria im Reisegebiet eine bedeutende Rolle.

Malaria gilt als endemisch oder stabil, wenn eine konstante Inzidenz von Erkrankungsfällen und in der Folge ein konstantes Infektionsrisiko das ganze Jahr hindurch besteht. Dies trifft i.d.R. für Regionen/ Reisegebiete mit ganzjährig warmen, feuchten Klimaten zu.

Malaria gilt als epidemisch oder instabil, wenn periodische oder unregelmäßig starke Schwankungen der Inzidenz auftreten. Dies trifft i. d. R. für Trockensavannen und Hochländer zu. In Gegenden mit instabiler Malaria können in der meist nichtimmunen Bevölkerung leicht Malariaepidemien entstehen, z. B. durch plötzliche Einwanderung von Malariaparasitenträgern.

Die Einteilung der Endemizitätsgrade erfolgt mit Hilfe der „Milzrate“, d. i. der Anteil der Kinder in

der lokalen Bevölkerung zwischen 2 und 9 Jahren mit einer palpabel vergrößerten Milz, ausgehend von der Erkenntnis, daß bei hoher Transmissionsrate eine Splenomegalie bei Kindern fast ausschließlich durch eine Malariainfektion bedingt ist. Ein Anteil von 0 – 10 % gilt als hypoendemisch, 10 – 50 % als mesoendemisch, 50 – 75 % als hyperendemisch und 75 – 100 % als holoendemisch (115).

Eine verbesserte, aber sehr aufwendige – Definition der Endemizität kann mit Hilfe der Entomologischen Inokulationsrate (EIR) erreicht werden. Sie bezeichnet die Anzahl der erregerrhaltigen Anophelesstiche pro Person pro Jahr in einem Gebiet. Sie kann in Afrika bis zu mehrere Tausend betragen, liegt aber im Durchschnitt bei 10 – 400 (115).

<b>Endemische Malaria</b>	<b>Epidemische Malaria</b>
natürliche Übertragung über mehrere Jahre	natürliche Übertragung variiert von Jahr zu Jahr
konstante Inzidenz	nicht konstante Inzidenz
stabile Prävalenz	nicht konstante Prävalenz
Semiimmunität in der Bevölkerung	wenig oder keine spezifische Immunität
Hochrisikozone für Nichtimmune	mittleres bis niedriges Übertragungsrisiko
	mögliche epidemische Ausbrüche
	niedriges bis mittleres Risiko für Nichtimmune (z.B. Reisende aus Europa)

Tabelle 6: Charakteristika der Endemizitätsgrade

Das Risiko auf einer Reise mit Malariaparasiten infiziert zu werden korreliert stark mit der Expositionszeit (64), wobei jedoch selbst eine sehr kurze Expositionszeit u. U. für eine Malariainfektion ausreichen kann (z. B. ein Stop-over auf einem Flughafen in einem Malariagebiet). Das Infektionsrisiko korreliert auch stark mit der Expositionsintensität, die z. B. von der Aufenthalts- und Wohnumgebung des Reisenden (z. B. Mückengitter, Entfernung von Mosquitobrutplätzen, Malariahäufigkeit der Bevölkerung) sowie dem Reisestil des Reisenden (outdoor – Aktivitäten, Kleidung, Gebrauch von Bettnetzen) abhängt.

Von besonderem Interesse für die zu empfehlende Malariaphylaxe sind Kenntnisse über Art, geographische Verbreitung und Ausmaß von Erregeresistenzen gegenüber Antimalariamedikamenten. Resistenz gegen Malariamedikamente ist definiert als die Fähigkeit von Plasmodien zu überleben und sich zu replizieren, obwohl ein Medikament in ausreichender Dosierung gegeben und resorbiert wurde. Ein besonders begünstigender Faktor der Resistenz ist die Unterdosierung von Malariamedikamenten.

Etliche andere Faktoren können auch ohne Resistenz zu einem Behandlungsversagen führen, wie etwa falsche Dosierung, zu kurze Einnahmedauer, ungenügende Resorption oder Interaktionen mit anderen Medikamenten (115).

Von größter Bedeutung ist die Resistenzentwicklung von *Pl. falciparum*, dem Erreger der Malaria tropica. Seit den 1960er Jahren kam es zu einer kontinuierlichen Ausbreitung von Resistenzen gegen das weltweit eingesetzte, gut wirksame, verträgliche und kostengünstige Chloroquin, insbesondere in Südostasien, wo die meisten *Parasitenisolate* heute hochgradig resistent sind. Die Chloroquinresistenz breitete sich in den 1970er Jahren in Afrika aus, wo sie um 1990 vielerorts bereits über 50 % betrug (115).

Im tropischen Afrika führte die Chloroquinresistenz zu einer signifikanten Steigerung der Malariamortalität (133), welche in Westafrika bei Kindern heute 2 – 5 mal höher ist als in der Ära vor der Resistenzentwicklung (87). Auch zahlreiche Touristen wurden dort Opfer einer Malariainfektion, weil sie sich weiterhin auf Chloroquin verließen. Eine interessante Beobachtung wurde kürzlich in Malawi gemacht: die Chloroquinresistenz der Malaria-Erreger ist verschwunden, seit das Mittel im Jahre 1993 aus dem Therapieregime genommen worden ist. Nun scheint die Behandlung mit dem sicheren und billigen Malariamittel Chloroquin wieder möglich zu sein (65).

Ähnlich rasch breitete sich eine Erregerresistenz gegenüber dem in Deutschland nicht mehr zugelassenen Präparat Pyrimethamin – Sulfadoxin aus. Auch gegen Mefloquin gibt es seit den 1980er Jahren regional bereits Resistenzen, wie z.B. in einigen Provinzen Thailands, v. a. in den Grenzgebieten zu den Nachbarländern Myanmar und Kambodscha. (138). In diesen Gebieten haben auch Chloroquin und Pyrimethamin – Sulfadoxin keine Wirkung mehr (sog. MDR (multidrug resistant) Gebiete).

Des Weiteren wird dort auf eine zunehmende Wirkungslosigkeit der Kombination Artesunate und Mefloquin hingewiesen (138). In den übrigen Landesteilen Thailands hat sich dagegen die Malariasituation vorbildlich verbessert. Während 1980 in Thailand noch eine Jahresinzidenz von 8,94 pro 1000 Bevölkerung vorherrschte, fiel diese bis 2003 auf 0,62 pro 1000 ab (Mortalitätsrate 8,1/100.000 1980 vs. 0,58/100.000 2002) (138).

Die beste Möglichkeit, Resistenzentwicklungen aufzuhalten oder gar umzukehren ist eine möglichst genau indizierte und kontrollierte Medikamentenverordnung (121).

Resistenzen gegen *Pl. vivax*, der zweithäufigsten Plasmodien – Spezies, sind in Südostasien bereits regional verbreitet, insbesondere in Indonesien (3) und in Indien (28). Zudem werden weltweit mittlerweile Resistenzen der Hypnozoiten von *Pl. vivax* und *Pl. ovale* gegen Primaquin beobachtet (125). Die Sensitivität der Erreger gegenüber Chinin und Artemisin blieb bisher

im Wesentlichen erhalten.

Zusammenfassend wird das geschätzte Malariarisiko für nichtimmune Reisende in der reisemedizinischen Praxis aus den verfügbaren epidemiologischen Daten des Reiselandes, der Reisezeit, des Reisestils, des Alters und der Vorerkrankungen des Reisenden erarbeitet. Hinzu kommen Kenntnisse über Art und Häufigkeit der zu uns importierten Malariafälle aus den Reiseregionen.

Während für Reisen in hyper- und holoendemische Regionen das Malariarisiko als generell hoch einzustufen ist, bleibt die Abschätzung für Gebiete mit darunter liegenden Endemizitätsgraden oft schwierig. Ähnliches gilt für Gebiete mit instabiler Malaria, in denen plötzliche Malariaepidemien möglich sind.

Ein moderner Indikator zur Abschätzung des Malariarisikos in einem Reisegebiet ist die Feststellung einer Serokonversion auf Circum – Sporozoiten – Antigene bei Reiserückkehrern. Dies gelingt durch serologischen Nachweis von Antikörpern gegen Circum – Sporozoiten Oberflächenantigene (CS – AK) (48, 93).

Die ersten, dem Immunsystem präsentierten Antigene nach Infektion mit Malariaparasiten sind die Oberflächenantigene der in den Menschen inokulierten Plasmodien – Sporozoiten, welche aus der Speicheldrüse einer infizierten Anophelesmücke stammen. Pro Stich werden etwa 20, gfs. auch mehr Sporozoiten in die Blutbahn des Wirts injiziert, worauf der Wirt innerhalb von Minuten bis Stunden (noch bevor die Parasiten die Leberzellen erreichen und sich dort zu Merozoiten umwandeln) schützende Antikörper produziert. Ein Nachweis von CS – AK zeigt an, daß eine Plasmodien – Inokulation stattgefunden hat (ohne Hinweis darauf, ob sich eine manifeste Malariaerkrankung entwickelte oder nicht) (115).

Von 222 untersuchten, gesunden Tropenrückkehrern aus Afrika südlich der Sahara fanden sich bei 47 (21,1 %) CS – AK (47). Besonders häufig positiv fiel das Testergebnis bei Individualreisenden im Vergleich zu „Package Touristen“ aus. Erstere hatten ein 8,7-mal größeres Malariarisiko, was auf die sicherlich höhere Exposition, v. a. nachts, bei Individualreisenden zurückzuführen ist. Bei einer unter relativ einfachen Bedingungen nach Ostafrika reisenden dänischen Schulklasse fanden sich nach Rückkehr bei 80 % der Schüler CS – AK; 3 von 18 Schülern entwickelten Fieber während der Reise und führten eine Selbstbehandlung mit Mefloquin durch (83).

Die Bestimmung von CS – AK haben die Kenntnisse über das Malariarisiko für nichtimmune Reisende erweitert. Bisherige Studien weisen auf eine viel höhere Infektionsinzidenz bei Reisenden hin als bisher (auf der Basis der Extrapolation importierter, klinisch manifester Malariafälle) angenommen. So konnte das Malariarisiko für nichtimmune Reisende nach

West- bzw. Ostafrika mit 1,2 % pro Monat berechnet werden (130). Dieser Tatbestand unterstützt mit Nachdruck die Notwendigkeit einer Malariaphylaxe, v.a. bei allen Reisenden in Hochrisikogebiete, wie z. B. Afrika südlich der Sahara.

Das Risiko für nichtimmune Reisende, eine Malariainfektion zu akquirieren variiert oft erheblich von Reiseziel zu Reiseziel und auch oft innerhalb eines Reiselandes. Das höchste Risiko für eine Malaria tropica besteht gegenwärtig auf den Pazifikinseln, in Papua Neuguinea und in Afrika südlich der Sahara.

Auf dem Indischen Subkontinent besteht nur gebietsweise ein geringes Risiko für eine Reisemalaria (115).

Im Südostasien und in Südamerika (außerhalb des Amazonasbeckens) ist das Risiko für eine Reisemalaria gegenwärtig generell als gering einzuschätzen.

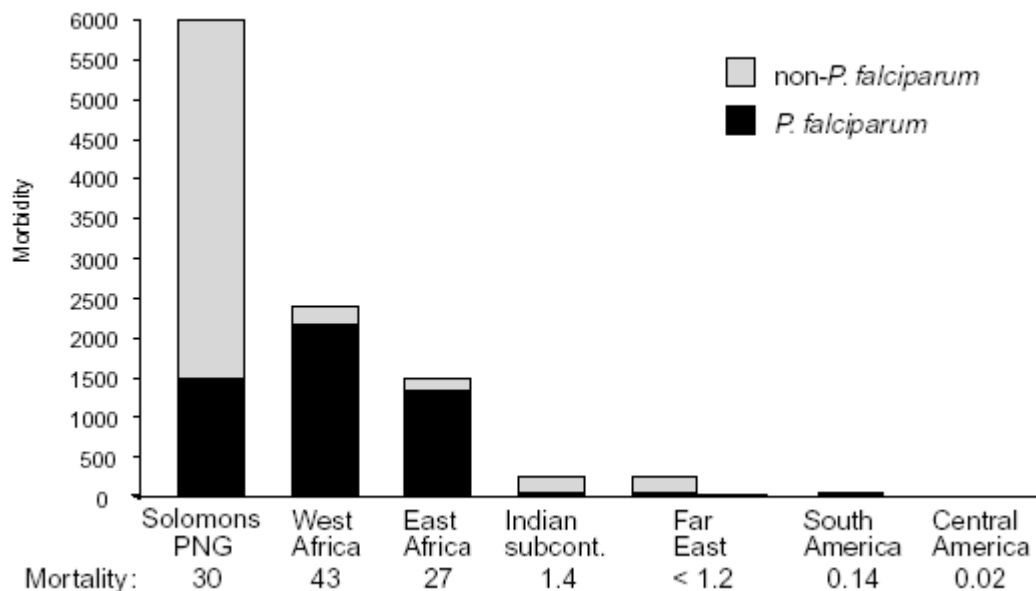


Abb. 7: Morbidität und Mortalität pro 100.000 nichtimmunen Tropenreisenden bei einer Expositionszeit von einem Monat ohne Chemoprophylaxe

Entgegen der allgemeinen Annahme sind die Küstenregionen der Tropen meist keinesfalls frei von Malaria. Oft besteht sogar ein ganzjähriges Infektionsrisiko (94). So findet man in den Küstenregionen Westafrikas bei 30 – 50 % der untersuchten Schulkinder eine Plasmodien – Parasitämie und im Durchschnitt erleiden die Kinder dort 2 – 3 Malariaattacken pro Jahr (137).

## **2. Material, Methodik und Auswertung**

### **2.1 Patientengut**

Malaria gehört zu den nach Bundes-Seuchengesetz (BSeuchG) meldepflichtigen Erkrankungen. Mit In-Kraft-Treten des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) 2001 ist der Nachweis des Malaria-Erregers *Plasmodium ssp.* durch das diagnostizierende Labor meldepflichtig geworden. Der einsendende Arzt unterstützt den primär Meldepflichtigen, das ist in der Regel das Labor, durch Ergänzen weiterer Angaben zum Fall. Die Daten werden an das Robert Koch Institut Berlin (RKI) geschickt (118).

Der Erhebungsbogen wurde im Laufe der Jahre mehrmals in einzelnen Punkten überarbeitet, letztmalig im Jahre 2003. Die Daten zu Erkrankungs- und Todesfällen werden ab 1993 elektronisch erfasst (118).

In der vorliegenden Untersuchung wurden anhand einer retrospektiven Analyse die Malariaerhebungsdaten des Robert Koch Instituts für den Zeitraum 1993 bis einschließlich 2005 untersucht. Dort werden Fälle von parasitologisch gesicherter Malaria nach Auslandsaufenthalten erfasst. Bei allen registrierten Patienten wurde die Diagnose einer Malaria durch die Untersuchung von Blutaussstrichen und Dicken Tropfen gesichert und nach Untergruppen der Erreger typisiert (*Pl. vivax*, *ovale*, *malariae* und *falciparum*). Auf diese Weise wurden über den von vorliegender Arbeit evaluierten Zeitraum 1993 bis 2005 10490 Fälle importierter Malaria registriert.

### **2.2 Reisende aus Deutschland in malariaendemische Gebiete**

Das Statistische Bundesamt ist eine deutsche Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums des Innern. Es erhebt, sammelt und analysiert statistische Informationen zu verschiedenen Themen. Innerhalb des Verkehrsressorts wird u.a. der Luftverkehr dokumentiert (129). Da bei dieser Erhebung nicht nur die Flugreisenden zum Zielflughafen, sondern auch die Umsteiger bis zu einem Endziel (z.B. München – London – Nairobi) erfasst werden, erweisen sich diese Zahlen als verlässliche und robuste Quelle, die Reisehäufigkeit der Deutschen zu erfassen. Auf Anfrage wurden uns die Flugstatistiken für den Zeitraum von 1993 bis 2005 von Deutschland in die für die vorliegende Arbeit relevanten Malarialänder freundlicherweise in Form von Excel-Tabellen zur Verfügung gestellt. Dabei werden alle Flugreisenden von deutschen Flughäfen in Malariaendemiegebiete erfasst, wobei, wie bereits vorher erwähnt, auch die sog. Umsteiger in die Statistik einfließen.

Daten zu Alter, Geschlecht, Herkunft und Nationalität wurden hierbei nicht mit erfasst und liegen uns deshalb nicht vor.

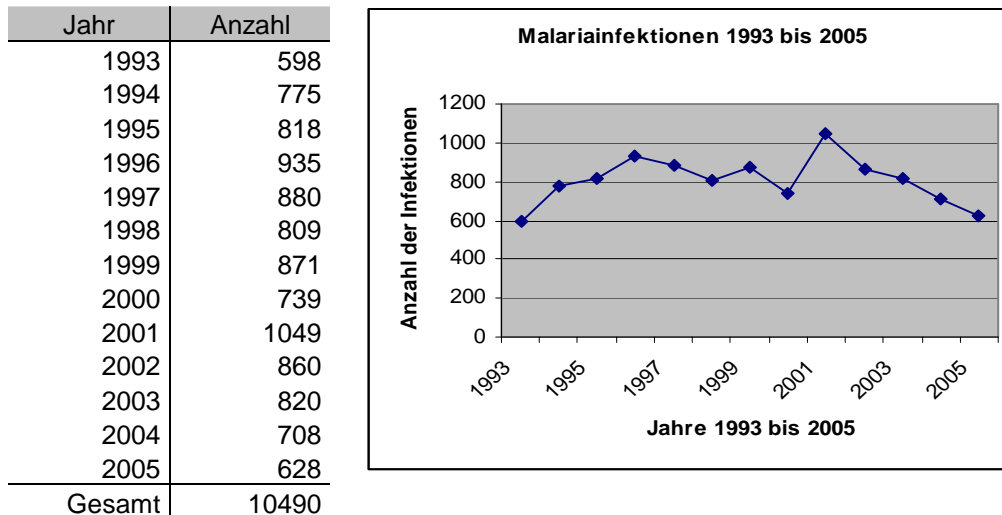
Für die relevanten Reiseländer unserer Untersuchungen wurden die Zahlen im chronologischen Verlauf (1993-2005) in Excel Tabellen zusammengefasst. Außerdem erfolgte die Gliederung nach bestimmten Reiseregionen. Für vorliegende Arbeit wurden folgende häufig besuchte Reiseregionen ausgewählt:

1. Westafrika: Kamerun, Ghana, Gambia, Senegal, Nigeria
2. Ostafrika: Kenia, Uganda, Region Ostafrika
3. Südliches Afrika: Südafrika, Region südliches Afrika
4. Südasien und China: Indien, Sri Lanka, Bangladesh, Nepal, China
5. Südostasien: Vietnam, Thailand, Indonesien
6. Südamerika: Brasilien, Venezuela, Surinam, Französisch Guyana
7. Mittelamerika und Karibik: Nicaragua, Honduras, Dominikanische Republik, Mexiko

### 3. Ergebnisse:

#### **3.1 Übersicht der Malariaeinschleppungen in die Bundesrepublik Deutschland von 1993 bis 2005:**

In den Jahren 1993 bis 2005 wurden am Robert Koch Institut Berlin (RKI) 10.490 Malariafälle gemeldet. Dabei wurden jährlich zwischen 598 und 1049 Fälle registriert. Ein signifikanter Trend einer Zu- oder Abnahme ist nicht zu erkennen.



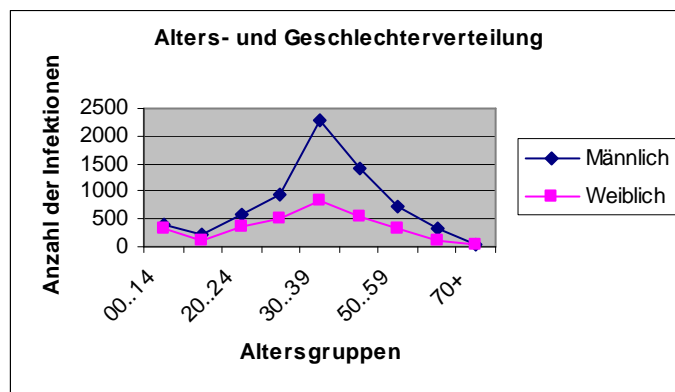
Insgesamt machte *Plasmodium falciparum* mit 7433 Fälle den größten Anteil der Infektionen (70,86%) aus, gefolgt von *P. vivax* mit 1656 (15,79%), *P. ovale* mit 335 (3,19%) und *P. malariae* mit 200 (1,91%) Infektionen. 551 der Infektionen (5,25%) waren nicht differenzierbar, bei 31 Malariafällen (0,29%) konnte eine *M. tertiana* nicht weiter in *P. vivax* oder *P. ovale* differenziert werden. Bei 284 (2,59%) lag eine Mischinfektion vor.

--- nicht ermittelbar ---	551
<i>M. tertiana</i> (ohne Differenzierung)	31
Mischinfektion	284
<i>Plasmodium falciparum</i> ( <i>M. tropica</i> )	7433
<i>Plasmodium malariae</i> ( <i>M. quartana</i> )	200
<i>Plasmodium ovale</i> ( <i>M. tertiana</i> )	335
<i>Plasmodium vivax</i> ( <i>M. tertiana</i> )	1656
Gesamt	10490



Es wurden 9 Altersgruppen gebildet und diese zusätzlich nach dem Geschlecht der Patienten differenziert. Hier zeigt sich eine annähernd normalverteilte Struktur bei Männern und Frauen (mit leichter Prädominanz der Männer) mit einem Peak bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe 30-39 Jahre.

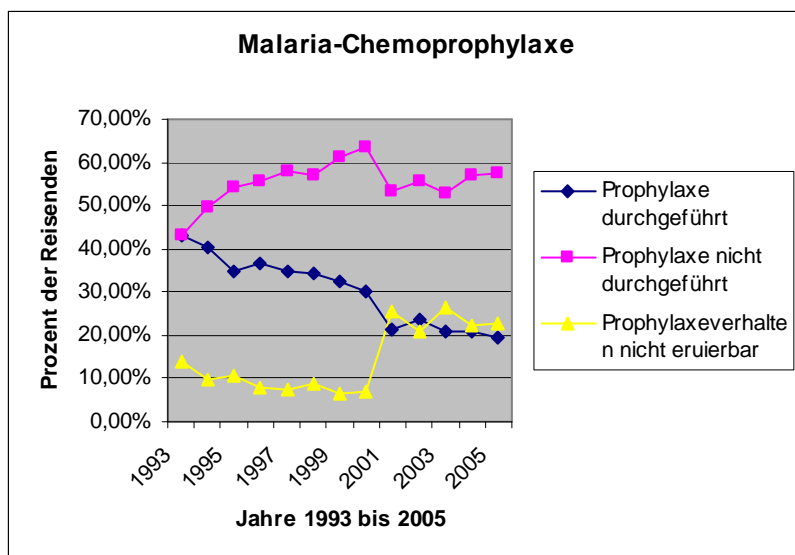
Altersgruppe	unbekannt	männlich	weiblich	Gesamt
00..14	24	406	308	738
15..19	7	207	116	330
20..24	11	596	351	958
25..29	13	927	499	1439
30..39	58	2271	823	3152
40..49	17	1409	539	1965
50..59	11	738	321	1070
60..69	5	326	125	456
70+	5	51	31	87
Gesamt	151	6931	3113	10195



Das Prophylaxeverhalten lies sich in drei Gruppen ordnen: Durchgeführte Prophylaxe, nicht durchgeführte Prophylaxe sowie unbekanntes Prophylaxeverhalten. Die prozentuale Darstellung zeigt im zeitlichen Verlauf eine Abnahme der Anzahl der Reisenden, die eine Prophylaxe durchführten sowie eine Zunahme derjenigen, die keine Prophylaxe durchführten.

Jahr	Prophylaxe- ja	Prophylaxe- nein	Prophylaxe- unbekannt	Gesamt
1993	259	257	82	598
1994	314	384	77	775
1995	286	444	88	818
1996	342	518	75	935
1997	305	508	67	880
1998	278	461	70	809
1999	284	532	55	871
2000	221	468	50	739
2001	226	557	266	1049
2002	203	479	178	860
2003	170	434	216	820
2004	148	403	157	708
2005	123	361	144	628
<b>Gesamt</b>	<b>3159</b>	<b>5806</b>	<b>1525</b>	<b>10490</b>

Jahr	Prophylaxe- ja	Prophylaxe- nein	Prophylaxe- unbekannt	Gesamt
1993	43,31%	42,98%	13,71%	100%
1994	40,52%	49,55%	9,94%	100%
1995	34,96%	54,28%	10,76%	100%
1996	36,58%	55,40%	8,02%	100%
1997	34,66%	57,73%	7,61%	100%
1998	34,36%	56,98%	8,65%	100%
1999	32,61%	61,08%	6,31%	100%
2000	29,91%	63,33%	6,77%	100%
2001	21,54%	53,09%	25,36%	100%
2002	23,60%	55,69%	20,69%	100%
2003	20,73%	52,93%	26,34%	100%
2004	20,90%	56,92%	22,18%	100%
2005	19,58%	57,48%	22,93%	100%
<b>Gesamt</b>	<b>30,11%</b>	<b>55,35%</b>	<b>14,54%</b>	<b>100%</b>

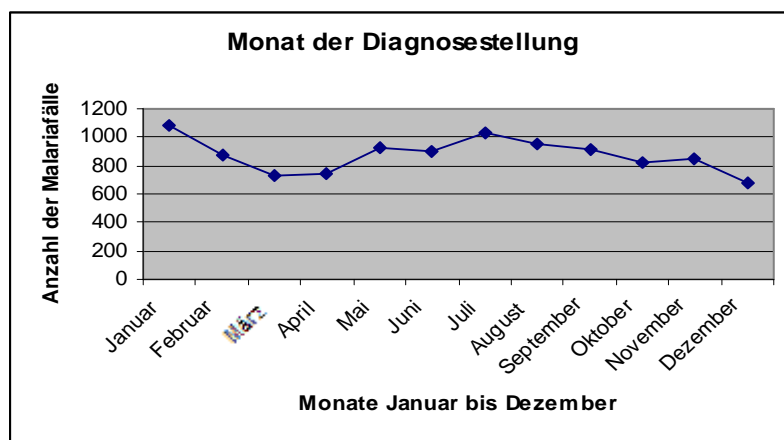


Eine Zuordnung der Malariafälle zu den einzelnen Bundesländern in denen die Malaria festgestellt wurde, erfolgte im RKI erst ab 2001. Für den Zeitabschnitt 2001 bis 2005 sind die Daten in nachfolgender Tabelle aufgeführt.

Bundesland	2001	2002	2003	2004	2005
Baden-Württemberg	210	142	150	119	89
Bayern	191	161	125	110	115
Berlin	69	73	66	77	39
Brandenburg	7	8	12	11	12
Bremen	22	16	9	8	13
Hamburg	131	81	96	56	69
Hessen	80	65	65	46	65
Mecklenburg-Vorpommern	5	5	7	4	4
Niedersachsen	63	45	35	40	32
Nordrhein-Westfalen	157	177	160	159	124
Rheinland-Pfalz	42	28	38	29	17
Saarland	8	4	3	9	5
Sachsen	16	27	22	9	17
Sachsen-Anhalt	17	2	9	8	5
Schleswig-Holstein	24	17	17	17	19
Thüringen	7	9	6	6	3
Gesamt	1049	860	820	708	628

Weiterhin wurden die Malariafälle nach dem Monat der Diagnosestellung erfasst und sind in folgender Tabelle dargestellt. Man erkennt einen Peak im Januar sowie im Juli/August, der im Verlauf in fast allen Jahrgängen zu beobachten ist und auch in der Summe der jeweiligen Monate auffällt.

Monat	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Summe
1	45	65	101	60	64	145	76	91	101	97	95	73	67	1080
2	68	57	86	78	64	119	63	71	71	50	50	47	49	873
3	58	42	55	82	54	66	68	46	63	66	52	51	31	734
4	49	53	50	62	73	43	58	43	67	85	49	65	44	741
5	48	60	61	93	66	43	78	76	137	76	75	70	38	921
6	58	77	66	88	80	56	68	59	107	71	59	55	56	900
7	56	92	79	97	112	58	78	73	98	78	64	73	73	1031
8	50	88	72	103	83	53	81	57	95	75	82	45	67	951
9	57	68	78	113	72	50	79	46	86	71	82	58	51	911
10	40	54	64	64	95	59	84	54	87	61	57	57	43	819
11	41	67	65	63	53	73	84	61	76	64	83	67	54	851
12	28	52	41	32	64	44	54	62	61	66	72	47	55	678
Gesamt	598	775	818	935	880	809	871	739	1049	860	820	708	628	10490



### 3.2 Anzahl der Reisenden in die hier untersuchten Malariarisikogebiete:

Die Anzahl der Flugreisenden von Deutschland in ausgewählte Malariarelevante Gebiete von 1993 bis 2005 werden anschließend dargestellt. Die Rohdaten stammen vom Statistischen Bundesamt in Wiesbaden. Sie werden in vorliegender Arbeit tabellarisch differenziert und zusammengefasst in nachfolgender Tabelle. Dabei sind auch sog. „Umsteiger“ bis zum Endziel miterfasst (z.B. von Frankfurt – London – Nigeria).

Man erkennt eine deutliche Zunahme der Reisetätigkeit in fast allen Gebieten. Für den afrikanischen Kontinent hat sich dabei die Zahl von **1.694.017** auf **2.916.168** fast verdoppelt. Für Asien haben sich die Zahlen von **2.407.363** im Jahre 1993 auf **5.682.766** in 2005 weit mehr als verdoppelt.

Für die meisten Einzelländer gelten sehr ähnliche Tendenzen (siehe Tabelle). Besonders extreme Anstiege auf ein vielfaches des Ausgangswertes von 1993 zeigen Ghana, Uganda, Südafrika, Surinam (bei allerdings geringen Gesamtzahlen), Indien, Vietnam und China.

Kenia, Senegal, Kamerun und Gambia für den afrikanischen Kontinent, Venezuela und Franz. Guyana in Südamerika, Indonesien und Sri Lanka in Asien verzeichnen stagnierende, bzw. rückläufige Reisezahlen.

Die Reisezahlen für den amerikanischen Kontinent konnten nicht getrennt für Nord- Mittel- und Südamerika erfasst werden und spiegeln deshalb die Gesamtzahlen für alle Reisenden nach Amerika wieder. Auch hier ist ein Anstieg von **4.546.437** im Jahre 1993 auf **7.168.649** in 2005 zu erkennen.

Endziel	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
<b>Afrika - AFRI</b>	<b>1.694.017</b>	<b>1.900.721</b>	<b>1.957.489</b>	<b>2.070.054</b>	<b>2.211.329</b>	<b>2.102.663</b>	<b>2.645.562</b>	<b>2.890.666</b>	<b>2.738.303</b>	<b>2.482.395</b>	<b>2.342.755</b>	<b>2.798.661</b>	<b>2.916.168</b>
KAMERUN	4.491	1.788	2.210	2.421	2.831	3.148	3.722	3.850	4.020	4.253	4.727	4.493	4.500
GHANA	12.190	17.293	18.672	21.103	24.255	24.386	27.746	29.461	28.333	37.824	42.380	38.709	39.431
GAMBIA	5.503	4.520	5.928	4.293	15.665	16.203	28.452	14.809	3.560	1.000	5.905	4.427	4.339
NIGERIA	29.297	31.711	29.244	26.938	34.631	36.302	32.129	36.560	43.461	46.882	56.549	56.431	68.941
UGANDA	1.435	1.689	1.920	2.263	1.974	2.079	2.037	2.121	2.157	2.365	3.017	3.560	4.160
KENIA	121.844	137.890	132.925	127.864	107.185	66.506	66.040	59.375	63.343	68.798	61.628	73.740	88.133
SENEGAL	9.728	10.194	10.652	11.939	12.693	12.632	12.515	10.512	11.851	9.457	10.691	8.507	8.141
SÜDAFRIKA	126.200	143.811	192.126	222.185	231.539	233.615	282.571	292.574	300.053	340.895	346.801	360.268	404.035
<b>Amerika - AME</b>	<b>4.546.437</b>	<b>4.634.189</b>	<b>5.051.714</b>	<b>5.302.569</b>	<b>5.535.761</b>	<b>5.931.345</b>	<b>6.496.345</b>	<b>6.867.897</b>	<b>6.145.651</b>	<b>5.815.138</b>	<b>6.093.257</b>	<b>6.807.793</b>	<b>7.168.649</b>
BRASILIE	117.774	136.357	158.978	165.688	208.042	235.212	245.541	256.191	264.060	242.070	248.227	315.886	337.712
VENEZUELA	52.587	57.403	64.287	71.111	55.186	56.283	64.994	51.118	46.017	35.252	24.681	36.966	49.395
SURINAM	22	46	27	51	73	67	63	76	67	66	110	139	235
FRANZ.GUYANA	232	287	522	321	468	320	453	393	315	324	232	493	187
<b>Asien - ASIA</b>	<b>2.407.363</b>	<b>2.722.138</b>	<b>2.936.939</b>	<b>3.098.877</b>	<b>3.277.887</b>	<b>3.467.920</b>	<b>3.849.268</b>	<b>4.189.197</b>	<b>4.121.221</b>	<b>4.279.069</b>	<b>4.335.618</b>	<b>5.301.240</b>	<b>5.682.766</b>
BANGLADESCH	3.814	4.095	4.624	4.562	4.436	4.111	4.418	6.317	6.998	6.861	7.952	8.415	9.954
BHUTAN	5	20	3	1	5	4	4	4	7	9	10	2	29
INDIEN	237.702	259.631	290.780	314.472	327.940	336.057	349.537	340.983	343.146	374.174	469.382	565.526	640.313
SRI LANKA	96.798	100.607	88.336	61.415	77.845	92.530	104.610	99.861	82.219	75.455	93.403	103.667	70.575
MALEDIVEN	56.661	62.859	68.395	71.475	73.994	78.704	91.025	84.230	74.100	69.417	75.565	78.003	65.458
NEPAL	27.705	32.643	31.172	30.001	20.507	18.455	23.075	25.533	18.678	10.938	11.030	10.621	15.533
INDONESIEN	94.896	114.553	132.881	128.155	141.386	97.336	101.850	109.842	124.132	110.230	91.610	98.866	108.868
THAILAND	294.902	335.117	352.100	384.599	390.810	440.281	446.030	463.304	460.972	454.391	432.892	502.953	519.229
VIETNAM	15.960	23.572	24.926	26.882	28.338	27.684	29.227	38.938	56.093	67.494	71.003	86.223	102.174
CHINA	123.362	131.627	145.121	154.012	182.817	214.807	268.101	320.985	375.974	443.484	398.787	606.081	714.019

### 3.3 Verlauf der Malaria-Inzidenz pro 100.000 Reisende und Jahr zwischen 1993 und 2005

#### 1. Westafrika

Westafrika	1993	1994	1995	1996	1997	1998
Anzahl der Malariainfektionen	148	216	254	279	305	273
Anzahl der Reisenden aus Deutschland	61.209	65.506	66.706	66.694	90.075	92.671
Inzidenz pro 100.000/Jahr	241,79	329,74	380,78	418,33	338,61	294,59

1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
312	333	372	355	315	261	n. bekannt
104.564	95.192	91.225	99.416	120.297	112.567	125.352
298,38	349,82	407,78	357,09	261,85	231,86	

Diese Tabelle stellt die Region Westafrika dar und beinhaltet Zahlen aus folgenden Ländern:

Kamerun, Ghana, Gambia, Senegal, Nigeria

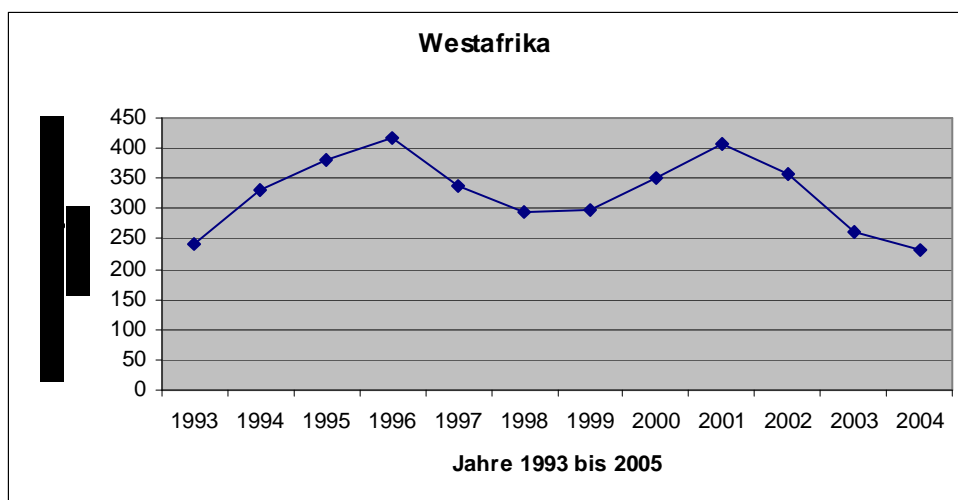


Tabelle sowie graphische Darstellung zeigen die Inzidenz der Malariaimporte aus Westafrika pro 100.000 Reisende von Deutschland in diese Region. Man erkennt eine Kurve mit einem Peak 1996 mit 418 Fällen pro 100.000 Reisende, sowie 2001 mit 407 Fällen pro 100.000 Reisende.

## 2. Ostafrika

Ostafrika	1993	1994	1995	1996	1997	1998
Anzahl der Malariainfektionen	96	200	152	151	147	181
Anzahl der Reisenden aus Deutschland	123.279	139.579	134.845	130.127	109.159	68.585
Inzidenz pro 100.000/Jahr	77,87	143,29	112,72	116,04	134,67	263,91

1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
122	81	88	84	96	68	n. bekannt
68.077	61.496	65.500	71.163	64.645	77.300	92.293
179,21	131,72	134,35	118,04	148,5	87,97	

Diese Tabelle stellt die Region Ostafrika dar und beinhaltet Zahlen aus folgenden Ländern:  
Kenia, Uganda, Region Ostafrika (keinem spezifischen Land zuzuordnen laut Meldebogen)

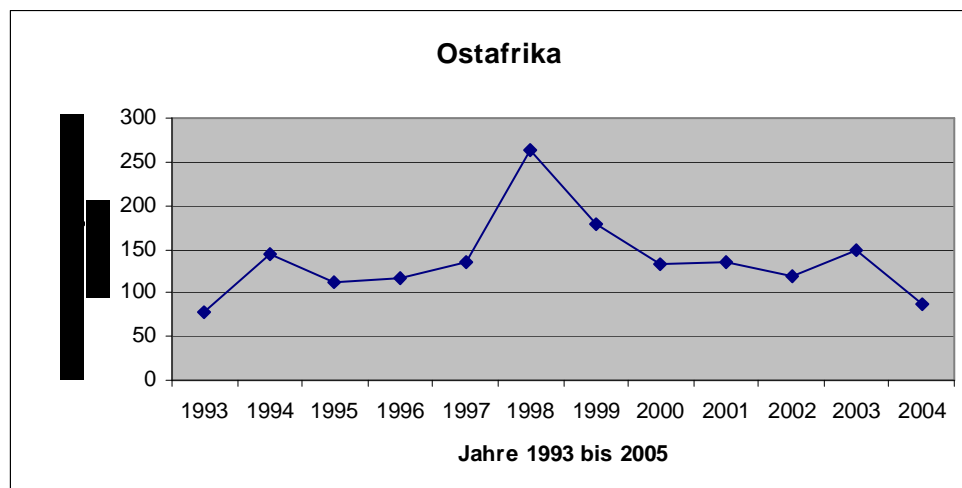


Tabelle sowie graphische Darstellung zeigen die Inzidenz der Malariaimporte aus Ostafrika pro 100.000 Reisende von Deutschland in diese Region. Man erkennt eine Inzidenz/100.000 Reisender zwischen minimal 77,87 im Jahr 1993 sowie maximal 263,91 im Jahre 1998.



### 3. Südliches Afrika:

<b>Südliches Afrika</b>	<b>1993</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>
Anzahl der Malariainfektionen	5	7	3	17	16	4
Anzahl der Reisenden aus Deutschland	126.200	143.811	192.126	222.185	231.539	233.615
Inzidenz pro 100.000/Jahr	3,96	4,87	1,56	7,65	6,91	1,71

<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>
12	10	7	8	3	9	n. bekannt
282.571	292.574	300.053	340.895	346.801	360.268	404.035
4,25	3,42	2,33	2,35	0,87	2,49	

Diese Tabelle stellt die Region Südliches Afrika dar und beinhaltet Zahlen aus folgenden Ländern: Südafrika sowie die Region südliches Afrika (keinem spezifischen Land zuzuordnen laut Meldebogen).

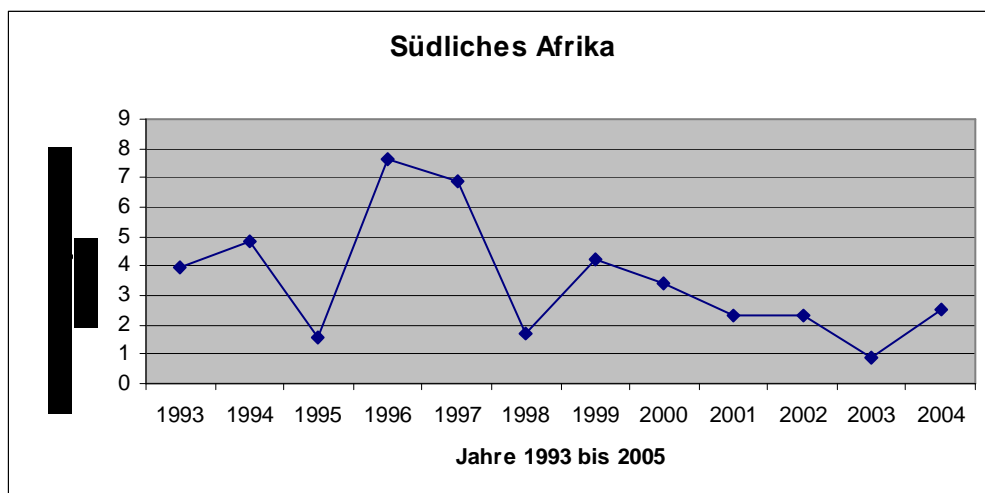


Tabelle sowie graphische Darstellung zeigen die Inzidenz der Malariaimporte aus der Region Südliches Afrika pro 100.000 Reisende von Deutschland in diese Region. Man erkennt eine Inzidenz/100.000 Reisender zwischen minimal 0,87 im Jahr 2003 sowie maximal 7,65 im Jahre 1996.

#### 4. Südasien und China:

<b>Südasien und China</b>	<b>1993</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>
Anzahl der Malariainfektionen	40	18	40	54	41	22
Anzahl der Reisenden aus Deutschland	489.381	528.603	560.033	564.462	613.545	665.960
Inzidenz pro 100.000/Jahr	8,17	3,41	7,14	9,57	6,68	3,3

<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>
29	16	9	13	9	7	n. bekannt
749.741	793.679	827.015	910.912	980.554	1.294.310	1.450.394
3,87	2,02	1,09	1,43	0,92	0,54	

Diese Tabelle stellt die Region Südasien und China dar und beinhaltet Zahlen aus folgenden Ländern: Indien, Sri Lanka, Bangladesh, Nepal, China

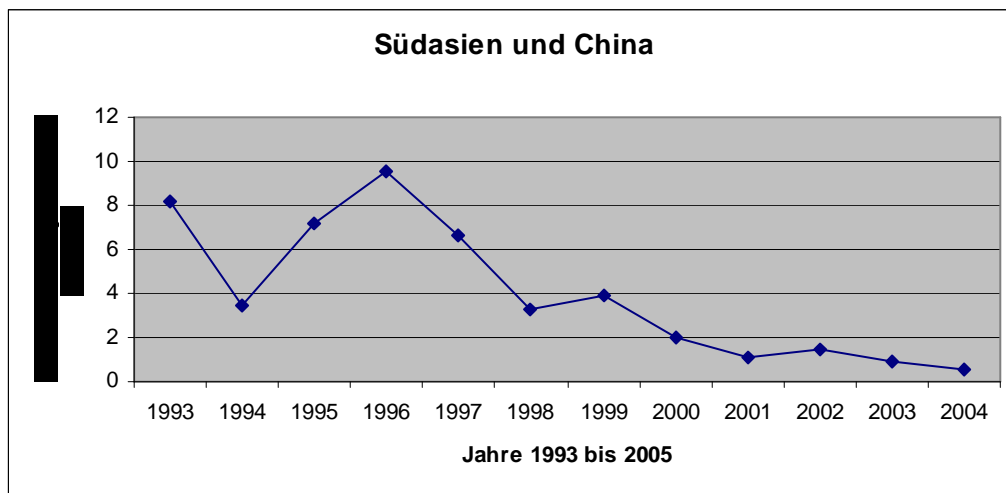


Tabelle sowie graphische Darstellung zeigen die Inzidenz der Malariainporte aus der Region Südasien und China pro 100.000 Reisende von Deutschland in diese Region. Man erkennt eine Inzidenz/100.000 Reisender zwischen minimal 0,54 im Jahr 2004 sowie maximal 9,57 im Jahre 1996.

## 5. Südostasien:

<b>Südostasien</b>	<b>1993</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>
Anzahl der Malariainfektionen	39	37	17	23	24	39
Anzahl der Reisenden aus Deutschland	405.758	473.242	509.907	539.636	560.534	565.301
Inzidenz pro 100.000/Jahr	9,61	7,82	3,33	4,26	4,28	6,89

<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>
26	29	63	32	20	13	n. bekannt
577.107	612.084	641.197	632.115	595.505	688.042	730.271
4,51	4,74	9,83	5,06	3,36	1,89	

Diese Tabelle stellt die Region Südostasien dar und beinhaltet Zahlen aus folgenden Ländern:  
Vietnam, Thailand, Indonesien.

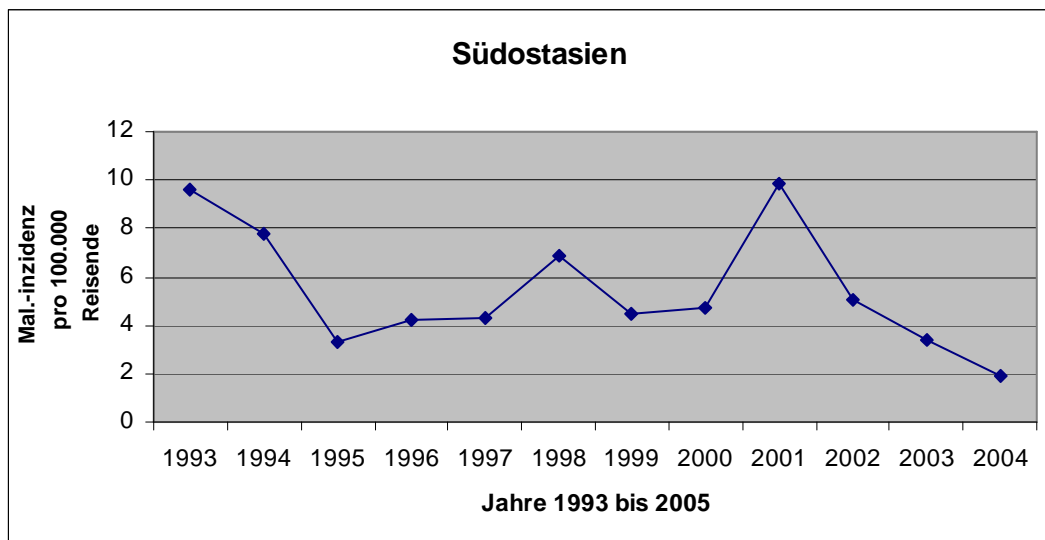


Tabelle sowie graphische Darstellung zeigen die Inzidenz der Malariaimporte aus der Region Südostasien pro 100.000 Reisende von Deutschland in diese Region. Man erkennt eine Inzidenz/100.000 Reisender zwischen minimal 1,89 im Jahr 2004 sowie maximal 9,83 im Jahre 2001.

## 6. Südamerika:

<b>Südamerika</b>	<b>1993</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>
Anzahl der Malariainfektionen	10	4	6	9	14	5
Anzahl der Reisenden aus Deutschland	170.615	194.093	223.814	237.171	263.769	291.882
Inzidenz pro 100.000/Jahr	5,86	2,06	2,68	3,79	5,31	1,71

<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>
9	5	18	5	7	8	n. bekannt
311.051	307.778	310.459	277.712	273.250	353.484	387.529
2,89	1,62	5,79	1,8	2,56	2,26	

Diese Tabelle stellt die Region Südamerika dar und beinhaltet Zahlen aus folgenden Ländern:  
Brasilien, Venezuela, Surinam, Franz. Guyana

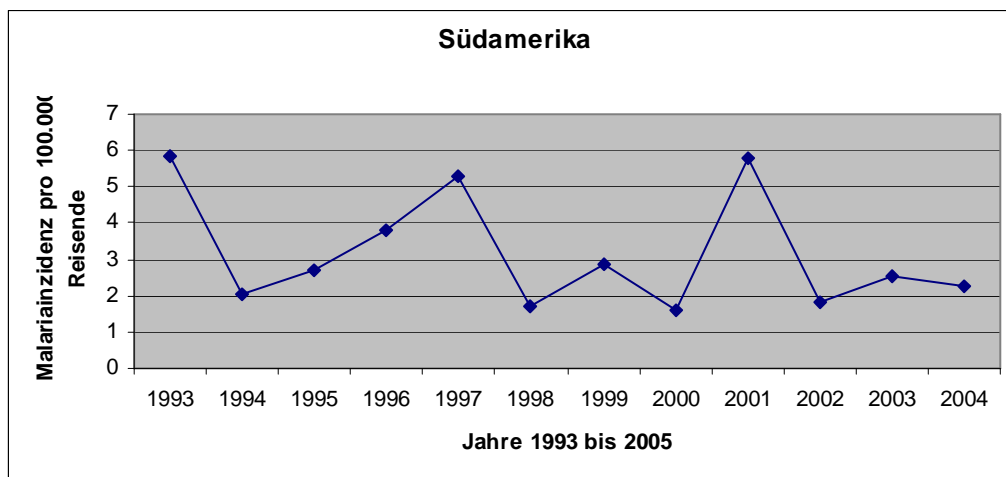


Tabelle sowie graphische Darstellung zeigen die Inzidenz der Malariaimporte aus der Region Südamerika pro 100.000 Reisende von Deutschland in diese Region. Man erkennt eine Inzidenz/100.000 Reisender zwischen minimal 1,62 im Jahr 2000 sowie maximal 5,86 im Jahre 1993.

## 7. Mittelamerika und Karibik

Mittelamerika/Karibik	1993	1994	1995	1996	1997	1998
Anzahl der Malariainfektionen	14	6	10	9	8	8
Anzahl der Reisenden aus Deutschland	350.302	401.612	489.723	501.548	513.763	582.597
Inzidenz pro 100.000/Jahr	3,99	1,49	2,04	1,79	1,56	1,37

1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
27	12	3	4	3	8	n. bekannt
699.903	665.995	540.590	414.406	436.360	440.168	430.676
3,86	1,8	0,55	0,97	0,69	1,82	

Diese Tabelle stellt die Region Mittelamerika und Karibik dar und beinhaltet Zahlen aus folgenden Ländern: Nicaragua, Honduras, Dominikanische Republik und Mexiko.

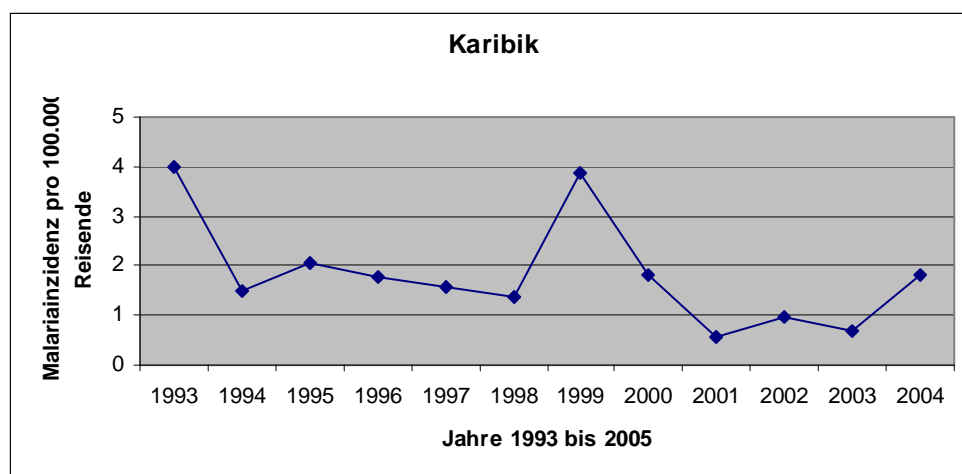


Tabelle sowie graphische Darstellung zeigen die Inzidenz der Malariaimporte aus der Region Mittelamerika und Karibik pro 100.000 Reisende von Deutschland in diese Region. Man erkennt eine Inzidenz/100.000 Reisender zwischen minimal 0,55 im Jahre 2001 sowie maximal 3,99 im Jahre 1993.

## **4. Diskussion**

### **Einleitung in die Diskussion**

In den heutigen Industrieländern ging die Verbreitung der autochthonen Malaria seit der Mitte des 19. Jahrhunderts stark zurück und verschwand mittlerweile vollständig. Dies wurde maßgeblich erreicht durch Trockenlegung von Sumpfgebieten, durch Behandlung der Malariaparasiten-Träger mit Antimalariamedikamenten sowie durch generelle Verbesserungen der sozioökonomischen Situation. Diese positive Malariaentwicklung führte im Laufe des 20. Jahrhunderts zu einem starken Nachlassen des wissenschaftlichen und praktischen Interesses an der Malaria in allen klimatisch gemäßigten Zonen. Lediglich die beiden Weltkriege führten wieder hin zu einer intensiveren Beschäftigung mit dem Problem „Malaria“. Auch das Aufkommen von Resistenzen des Vektors gegenüber Insektiziden sowie des Erregers gegenüber Medikamenten in der 2. Hälfte des 20. Jahrhunderts haben die Suche nach geeigneten Prophylaxe- und Bekämpfungsmethoden wieder intensiviert. Neue Substanzklassen für Malariamedikamente wurden entwickelt bzw. alte weiterentwickelt, der breitflächige Einsatz des Insektizids DDT wird erneut diskutiert, nach einem Impfstoff gegen Malaria wird schon längere Zeit geforscht und auch völlig neue Ansätze der Vektorbekämpfung werden diskutiert, wie z.B. der Einsatz bestimmter Pilzarten, von denen bekannt ist, dass sie v.a. plasmodieninfizierte Mücken befallen (33), was eine Reduzierung der Population infizierter Mücken bewirken könnte; in Uganda soll nun diese Methode eingesetzt werden.

Ein weiteres hochaktuelles Thema der zukünftigen Malariaentwicklung in heute nicht-malariaendemischen Zonen ist die weltweite Klimaerwärmung, die schon gegenwärtig die Ausbreitung anderer, bisher auf die Tropen begrenzter, vektorgebundener Infektionskrankheiten fördert (71).

In den vergangenen Jahrzehnten erschien die Malaria in den Industrieländern, so auch in Deutschland, i.d.R. fast ausschließlich in Form einer sog. „Importierten Malaria“ im Zuge hoher Reisetätigkeit in tropische Länder bzw. bei Menschen mit Migrationshintergrund.

Dies bezeichnet eine Malaria, die in einem endemischen Gebiet (meist Tropen) akquiriert und in nicht-endemischen Gebieten (meist Industrieland) festgestellt wird, nachdem sich eine klinisch relevante Malaria entwickelt hat (115).

Gegenwärtig spielt die Malaria in vielen Ländern Europas, aber auch in Nordamerika oder Australien eine wichtige Rolle als importierte Krankheit (118). Auch in Deutschland ist sie eine der wichtigsten reiseassoziierten Krankheiten.

**Vorliegende Arbeit analysiert den Verlauf der registrierten Malariaerkrankungen in Deutschland im Zeitraum 1993 – 2005, das Verhältnis von importierter Malaria und Reisehäufigkeit sowie die möglichen Einflüsse der seit 2000/2001 gültigen Änderungen der Malariaphylaxeempfehlungen der DTG auf den Verlauf der Malariaimporte.**

#### **4.1 Malariaerkrankungen in Deutschland des untersuchten Zeitraums 1993 – 2005**

##### **4.1.1 Verlauf der registrierten Fälle**

Die in Deutschland im Rahmen der Meldepflicht jährlich am Robert Koch Institut Berlin (RKI) erfassten Malariaerkrankungen belaufen sich im in vorliegender Arbeit untersuchten Zeitraum auf insgesamt 10.490 Malariafälle. In diesem Zeitraum wurden jährlich zwischen minimal 598 und maximal 1049 Fälle registriert. In einer 1992 vorgelegten Dissertationsarbeit wird der Verlauf der Malariaerkrankungen in Deutschland im Zeitraum 1963 bis 1988 untersucht (12). Darin zeigt sich eine Vervielfachung der Zahl der importierten Malaria in Deutschland. Waren es 1963 nur 30 registrierte Fälle, verdoppelte sich die Zahl bis 1970, um dann 1972 die 100-Marke zu überschreiten; 1980 wurden bereits 500 Malariaimporte registriert, welche sich danach bis 1988 auf Werte zwischen 500 und 1000 Fälle pro Kalenderjahr einpendelten; 65,1% sämtlicher Malariaimporte über den Zeitraum 1963 – 1988 stammten aus Afrika (12). Sehr ähnliche Werte, zwischen 598 und knapp über 1000 Fälle pro Jahr ergaben die Ergebnisse vorliegender Studie über den Zeitraum 1993 – 2005, ohne einen signifikanten Trend einer Zu- oder Abnahme zu erkennen. Die beobachteten Schwankungen zwischen den Jahren können sowohl durch Unterschiede im Reiseverhalten, der Reiseziele als auch durch eine veränderte epidemiologische Situation (Endemizität) in den besuchten Reisegebieten bedingt sein. Die jährlich im Untersuchungszeitraum 1993 bis 2005 im Durchschnitt 800 in Deutschland gemeldeten Malariaerkrankungen sind doppelt so viele wie in den USA (46). Aus einer Analyse der Daten des RKI (118) über den Zeitraum 1993 bis 2003 werden folgende Veränderungen deutlich: Der Anteil Erkrankter deutscher Herkunft nahm in den letzten Jahren des untersuchten Zeitraums signifikant ab; die Zahl der Sterbefälle ging zurück; eine verzögerte Diagnosestellung und Behandlung wurde bei 25% der Patienten festgestellt, was bei einem Anteil von 70-80% für *Plasmodium falciparum* an allen Fällen als besonders kritisch erscheint; bei der Therapie der Malaria tropica gewannen die neuen Fixkombinationen Atovaquon+Proguanil (Malarone) sowie Lumefantrin+Artemether (Riamet) an Bedeutung (2003: gemeinsamer Anteil 35%).

Mit 10.490 registrierten Fällen importierter Malaria steht Deutschland innerhalb der WHO-Region Europa somit an dritter Stelle hinter Frankreich und Großbritannien (110).

Das geschätzte Risiko nichtimmuner Tropenreisender, Malaria zu akquirieren beläuft sich in Abhängigkeit der Malariaendemizität auf zwischen 1 – 357 pro 100.000 (60). Insbesondere bei

Rückkehrern aus Afrika konnte ein hohes Infektionsrisiko durch Nachweis der AK gegen Circumsporozoiten-AG bei zwischen 6 und 49% der Untersuchten festgestellt werden (47).

Auf die Wichtigkeit einer Expositions- und Chemoprophylaxe zur Verhütung einer Malaria wurde somit mit Recht mehrmals hingewiesen (145, 14).

#### **4.1.2 Geschlechter- und Altersverteilung, ethnische Herkunft und Reiseverhalten**

Im hier untersuchten Zeitraum 1993 bis 2005 sind 55,9% der registrierten Malariafälle männlich, 44,1% sind weiblich. Eine vorausgehende Studie, die den Zeitraum 1963 bis 1988 untersuchte (12), kommt auf eine ähnliche Verteilung mit einer Prädominanz der Männer (68,9%). In einer Studie des RKI, welche die in Deutschland importierten Malariafälle über den Zeitraum 1993 bis 2003 evaluierte (118) nehmen männliche Patienten in allen Jahren einen Anteil von 66 bis 71% der Erkrankten ein, was somit ebenfalls eine Prädominanz der männlichen Patienten bestätigt. Letztere Studie weist ferner auf einen signifikant abnehmenden Trend des Anteils der Erkrankten deutscher Herkunft hin, nämlich von 68% 1993 auf nur noch 50% 2003 (118). In einer Analyse des Jahres 2000 war der Anteil der Erkrankten deutscher Herkunft noch 55%; 40% waren Bürger ausländischer Herkunft. 2001 waren 57% der Erkrankten deutscher Herkunft. Unter den anderen Herkunftsländern sind in Reihenfolge der Häufigkeit die afrikanischen Länder Ghana, Nigeria und Kamerun am stärksten vertreten (119).

Hauptanlass der Reise waren bei 71% der Erkrankten deutscher Herkunft Urlaubs- und Studienreisen, 21% erkrankten im Rahmen beruflicher Tätigkeit im Endemiegebiet, nur 9% der Erkrankten waren als Geschäftsleute unterwegs. Bei der Gruppe der Erkrankten ausländischer Herkunft im Jahre 2001 waren der Reiseanlass bei 60% Besuche bei Freunden und Verwandten (VFR) im ursprünglichen Herkunftsland, gefolgt von Tourismus (10%). Die Reisedauer der Erkrankten lag 2000 und 2001 bei 63% zwischen einer bis vier Wochen im Endemiegebiet (119).

Das bei importierter Malaria hauptsächlich betroffene Alterssegment vorliegender Studie ist die Altersgruppe der 30 – 39-Jährigen bei Männern und Frauen, gefolgt von der Altersgruppe der 40 – 49-Jährigen. In der Studie des RKI über den Zeitraum 1993 – 2003 (118) sind in allen betrachteten Jahren von Malaria betroffen vor allem die 20 – 39-Jährigen, für die die ermittelte Inzidenz deutlich über der der anderen Altersgruppen liegt. Dieselbe Studie weist jedoch auf einen Anstieg der Erkrankungszahlen im Zeitraum 1993 bis 2003 bei den 40 – 49-Jährigen hin, der möglicherweise in Zusammenhang steht mit zunehmender Reiseaktivität dieser Altersgruppe.

In der vorausgehenden Studie über den Zeitraum 1963 bis 1988 (12) waren es noch die 20 – 29-Jährigen, die hauptsächlich Malaria auf Reisen akquirierten.

Zusammenfassend sind heute zunehmend vorwiegend Männer mittleren bis höheren Alters von importierter Malaria betroffen.



Mit dem Alter steigt auch das Risiko Nichtimmuner, an einer Malaria tropica zu sterben. Zahlreiche Fallstudien in USA, Europa und Israel bestätigen dies (4, 69, 85). Als Erklärung wird die nachlassende Immunkompetenz im Alter, v.a. gegenüber neuer, dem Körper bisher unbekannter Pathogene, angeführt (85). Bestehende Grundkrankheiten im Alter könnten eine weitere Erklärung dafür sein. Eine Analyse importierter Plasmodium falciparum - Malaria in Deutschland zeigt eine positive Korrelation von höherem Patientenalter und Todesfolge, v.a. in Bezug auf das Infektionsherkunftsgebiet Afrika. Dieselbe Studie gibt aber Hoffnung: durch Chemoprophylaxe kann dieses erhöhte Risiko im Alter minimiert werden, v.a. bei Reisenden nach Afrika, wo eine Infektion im Alter mit einer signifikant höheren Todesfolge verbunden ist (60).

Obwohl in der vorausgehenden Studie der nach Deutschland importierten Malaria über den Zeitraum 1963 bis 1988 (12) der Anteil der Altersgruppe über 60 Jahre nur 5% aller Malariaerkrankungen betrug, kamen 23% aller Todesfälle aus dieser Altersgruppe; umgerechnet auf die Malaria tropica aus Afrika ergab dies schon damals eine extrem hohe Letalität von 15,9%, verglichen mit der Letalität in den anderen Altersgruppen, die zwischen 1% und 3,9% lag. Dieselbe Studie (12) zeigte noch weitere Spezifika bei der Gruppe der über 60-Jährigen: verglichen mit den anderen Altersgruppen hatte die Altersgruppe über 60 das beste Prophylaxeverhalten: 62,5% führten eine regelmäßige Chemoprophylaxe durch, während bei den anderen Gruppen dies nur bei 43,6% bis 55,5% der Fall war. Selbst von den an Malaria verstorbenen über 60-Jährigen führten über 60% eine Chemoprophylaxe durch und dennoch endete die Erkrankung letal.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Wernsdorfer et al (140) in ihrer 1988 veröffentlichten Arbeit über die sozialen und ökonomischen Aspekte der Malaria. Auch eine Studie bei US-Bürgern (70) wies bereits auf den Risikofaktor „Alter“ hin, an einer Malaria tropica zu erkranken und mit einer höheren Wahrscheinlichkeit daran zu sterben.

In einer Übersicht zur Letalität der Malaria tropica bei Reiserückkehrern in Großbritannien wird eine hohe Sterblichkeit v.a. bei Rückkehrern aus afrikanischen Ländern deutlich (96).

Im Zeitraum 1989 bis 1995 lag die Mortalitätsrate (case fatality rate) bei der nach Deutschland importierten Malaria mit über 3% deutlich über den Werten anderer europäischer Länder und den USA (88). Mittlerweile fiel sie seit dem Jahre 2000 auf 1% und darunter (119).

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über den Letalitätsverlauf von 1999 bis 2003:

<b>Jahr</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
<b>Erkrankungen</b>	931	836	1040	859	819
<b>Todesfälle</b>	18	8	8	3	5
<b>%</b>	1,9	1,0	0,8	0,3	0,6

Tabelle 7: Zeitlicher Verlauf der Letalität der importierten Malaria in Deutschland

Diese erfreuliche Entwicklung ist möglicherweise auf folgende Faktoren und Veränderungen zurückzuführen: verbesserte, selektivere Prophylaxemethoden; effizientere reisemedizinische Beratung vor Ausreise; erhöhte Compliance durch Aufgeklärtheit des Reisenden; frühere Diagnosestellung und Behandlung im Krankheitsfall infolge vermehrter reisemedizinischer Fortbildung unseres Gesundheitspersonals.

Verzögerungen der Diagnostik und Therapie waren bisher sicherlich in erster Linie verantwortlich für die relativ hohen Sterberaten bei importierter Malaria in Deutschland. Denn die Reisemedizin war in Deutschland über Jahrzehnte fast ausschließlich Domäne der wenigen spezialisierten Einrichtungen (107). So zeigt auch eine kanadische Studie aus dem Jahre 1998, dass 59% der importierten Malaria zunächst nicht als Malaria erkannt wurden (54).

In einer Analyse der Malariaimporte der Jahre 2000 und 2001 hatten von den fünf, bzw. acht im RKI registrierten Strebefällen vier, bzw. sieben keine Chemoprophylaxe eingenommen und elf der insgesamt dreizehn registrierten Sterbefälle haben ihre Malaria in Afrika erworben (119).

Aus den genannten Erkenntnissen ergeben sich eine Reihe von Forderungen, deren Erfüllung zu einer weiteren Senkung der Erkrankungen und Todesfälle durch Malaria bei Nichtimmunen beitragen würde: intensive Aufklärungsarbeit durch Reiseanbieter, Stärkung der reisemedizinischen Beratungsstellen, Sensibilisierung der Laienpresse für das Thema Reisemalaria, regelmäßige Evaluierung der Datenlage der importierten Malaria, regelmäßige Angleichung der Prophylaxeempfehlungen an die Endemizitätslage der Reisegebiete und v.a.: Beachtung des besonders hohen Malariarisikos in Afrika südlich der Sahara.

#### **4.1.3 Diagnosestellung und Jahreszeit**

Bei der Betrachtung des Monats der Diagnosestellung ist in vorliegender Studie jeweils ein Peak im Monat Januar sowie in den Monaten Juli und August im Verlaufe fast aller untersuchten Kalenderjahre zu erkennen, welche auch in der Summe der genannten Monate auffallen. Dies bestätigt die

Ergebnisse der vorausgehenden Studie über den Zeitraum 1963 bis 1988 (12), die auch auf eine ähnliche monatsassoziierte Häufung der Diagnosestellung hinweisen. Möglicherweise liegt dies an einem Anstieg der Reishäufigkeit in diesen Monaten. Juli und August sind die klassischen Ferienmonate unserer gemäßigten Zonen, in denen besonders häufig vereist wird. Und im Monat Januar sind häufig Fernziele in den Tropen beliebt, um der kalten und dunklen Jahreszeit in Nord- und Mitteleuropa zu entkommen. Ein weiterer Grund für die Häufung der Malariaimporte in den europäischen Sommermonaten könnte eine gesteigerte Aktivität des Vektors und eine Häufung von Malariafällen während der in vielen Tropenregionen noch stattfindenden oder gerade zu Ende gehenden Regenzeit sein (85).

#### **4.1.4 Erregerspezies**

Die dominierende Plasmodium-Spezies über den untersuchten Zeitraum 1993 bis 2005 vorliegender Studie ist Plasmodium falciparum mit 7433 Fällen ( 70,86% ), gefolgt von Plasmodium vivax mit 1656 Fällen ( 15,79% ), Plasmodium ovale mit 335 Fällen ( 3,19% ) und Plasmodium malariae mit 200 Fällen (1,91%).

Erkrankungen durch Plasmodium vivax lagen somit mit großem Abstand an zweiter Stelle nach Häufigkeit. Auffallend ist der extrem geringe Anteil der Fälle durch die anderen Plasmodium-Spezies.

In der vorausgehenden Studie des Zeitraums 1963 bis 1988 (12) hatte Plasmodium falciparum zwar auch den größten Anteil an allen Malariainfektionen, lag aber mit 49,6% weit niedriger als im Zeitraum 1993 bis 2005 vorliegender Studie. Der relative Anteil der Malaria tropica an der Summe aller Malariaformen stieg aber bereits über die Jahre zwischen 1963 und 1988 kontinuierlich an (12).

Dieser Trend setzt sich im Zeitraum vorliegender Studie weiter fort (im Mittel 70,86% Plasmodium falciparum). Die Studienergebnisse des RKI (118) über den Zeitraum 1993 bis 2003 ergeben eine identische Aussage zu Plasmodium falciparum als dominierende Plasmodium – Spezies mit einem Anteil von ca. 70 – 80%. Auch entspricht dort die Rangfolge der weiteren Plasmodium – Spezies der in unserer Studie erhobenen Rangfolge (118).

Die höchste Rate von Plasmodium falciparum bei importierter Malaria meldet Frankreich mit 80%, die niedrigste die USA mit nur 40% (62, 70). Für die Art und Häufigkeit der importierten Plasmodium – Spezies spielt das Malariamuster des Infektionsherkunftsgebietes die wichtigste Rolle. So werden in England v.a. Plasmodium vivax Infektionen registriert, weil die meisten Fälle aus Indien oder Pakistan stammen (8). Seit 1988 werden aber auch in England immer häufiger Plasmodium falciparum Infektionen als importierte Malaria gemeldet, was wahrscheinlich auf die zunehmende Verbreitung dieser Plasmodium – Spezies in Asien sowie die zunehmende Zahl der Reisenden aus Großbritannien nach Asien und auch nach Afrika zurückzuführen ist. In USA sind weniger als 50% der importierten

Malaria durch *Plasmodium falciparum* verursacht, da die Mehrzahl der Nordamerikaner viel häufiger Mittelamerika und Asien besuchen als das tropische Afrika. Die Hauptreisegebiete der Nordamerikaner sind vorwiegend Verbreitungsgebiete von *Plasmodium vivax* (62, 70). In Italien ist eine hohe Rate der importierten Malariafälle durch *Plasmodium falciparum* Infektionen bedingt, da die zahlreichen afrikanischen Immigranten in Italien häufig als „VFR“ ihre Heimatländer in Afrika besuchen und wegen ihrer nachgelassenen oder verschwundenen Semiimmunität und meist geringer Durchführung von Prophylaxemaßnahmen dort rasch Malaria tropica entwickeln (102, 26). Trotz häufiger Malariainfektionen während eines Besuches in ihren Heimatländern scheinen in Europa lebende Immigranten eine niedrigere Malaria-assoziierte Mortalität aufzuweisen als infizierte Europäer, obwohl erstere weit seltener chemoprophylaktische Maßnahmen durchführen als reisende Europäer (102). Trotz Verlustes der meist zurückliegenden Semiimmunität scheinen aus Malariagebieten stammende Immigranten ein immunologisches Gedächtnis zu behalten, was ernste Malariakomplikationen mindert oder gar verhindert (26).

In einer Analyse der importierten Malariafälle in Deutschland der Jahre 2000 und 2001 sind 82% der Fälle aus Afrika importiert (119). Für nur 10%, bzw. 12% war Asien das Infektionsherkunftsland. Amerika, Ozeanien und Europa spielten eine völlig untergeordnete Rolle als Herkunftsgebiete für importierte Malaria. Vielmehr lagen die afrikanischen Länder Ghana, Kenia, Nigeria, Gambia und Kamerun an der Spitze.

#### **4.1.5 Genauigkeit des Prophylaxeverhaltens**

Die vorliegender Studie zugrunde liegenden Daten zum Chemoprophylaxeverhalten ließen sich in drei Gruppen ordnen: Durchgeführte Prophylaxe, nicht durchgeführte Prophylaxe sowie unbekanntes Prophylaxeverhalten. Die prozentuale Darstellung im Ergebnisteil zeigt im zeitlichen Verlauf eine Abnahme der Anzahl der Reisenden, die eine Prophylaxe durchführten (von 43,31% im Jahr 1993 auf 19,58% im Jahr 2005), sowie eine Zunahme derjenigen, die keine Prophylaxe durchführten (von 42,98% im Jahr 1993 auf 57,48% im Jahr 2005).

So führten nach vorliegender Studie im Zeitraum 1993 bis 2005 im Durchschnitt 30,11% der Reisenden eine Chemoprophylaxe durch, 55,35% gaben an, keine durchgeführt zu haben und bei 14,54% ist das Prophylaxeverhalten unbekannt (aufgrund fehlender Angaben oder Verweigerung der Information). In einer Arbeit von Pechel SM zum Prophylaxeverhalten bei Reisenden im Jahre 2003 wurde folgendes aufgedeckt: Von 2239 Reisenden, denen eine Chemoprophylaxe empfohlen wurde, nahmen 1924 (85,9%) ihr verordnetes Regimen ein und konnten als „compliant“ bezeichnet werden; 315 (14,1%) sahen von ihrer empfohlenen Chemoprophylaxe ab, unterließen sie gänzlich oder ersetzten sie durch ein anderes Regimen (96). Diese Zahlen weichen deutlich von den Zahlen

vorliegender Studie ab, allerdings handelt es sich in der Arbeit von Pechel SM um Reisende, denen ausdrücklich eine Prophylaxe in einem reisemedizinischen Zentrum empfohlen wurde. Dagegen geht aus unseren Zahlen zur Durchführung einer Prophylaxe nicht hervor, ob die Patienten sich beraten ließen, bzw. ob ihnen bei dieser Beratung eine Chemoprophylaxe empfohlen wurde.

Der Prozentsatz für „unbekanntes Prophylaxeverhalten“ zeigt in vorliegender Studie einen abrupten Anstieg von 6,77% auf 25,36% in den Jahren 2000/2001, um sich dann in den Folgejahren auf Werte um ca. 25% einzupendeln. Eine Erklärung dafür könnten die geänderten Prophylaxeempfehlungen im Jahre 2000 (selektive Chemoprophylaxe und mehr NST) sein. Auch die Prozentsätze der Reisenden mit „durchgeführter“ und „nicht durchgeführter Chemoprophylaxe“ zeigen während des Zeitraums 2000/2001 deutliche Veränderungen, die durch den Wechsel in den Prophylaxeempfehlungen mit Einschränkung zu erklären sind. Dabei sank der Prozentsatz zwischen 2000 und 2001 bei der Gruppe „durchgeführte Chemoprophylaxe“ von 29% auf 21% und der Prozentsatz bei der Gruppe „nicht durchgeführte Chemoprophylaxe“ von 63% auf 53%.

Auch weist eine Analyse der importierten Malariafälle in Deutschland in den Jahren 2000 und 2001 auf eine Vernachlässigung der Prophylaxe bei den meisten Erkrankten hin (119): so hatten 63% bzw. 67% überhaupt keine Chemoprophylaxe durchgeführt und nur ein kleiner Teil der Erkrankten mit bekannter Chemoprophylaxe hatte die Medikamente regelmäßig eingenommen (im Jahre 2000: 28 von 732 Erkrankten; im Jahre 2001: 73 von 813 Erkrankten); auch entsprachen die Medikamente oft nicht den von der DTG, der WHO oder dem CDC empfohlenen; so reisten einige der Erkrankten nach Ghana, Nigeria oder Kenia mit Chloroquin als Prophylaxemedikament obwohl dort Chloroquinresistenten seit langem weit verbreitet sind.

Eine noch gravierendere Feststellung der selben Analyse ist, dass der größte Teil der Erkrankten nicht einmal eine Expositionsprophylaxe durchführte, nämlich 80%, bzw. 84% in den Jahren 2000 und 2001; nur 4%, bzw. 5% benutzten ein Repellent und nur 7%, bzw. 5% ein Mosquitonetz.

Von 1993 bis 2004 wurden dem RKI insgesamt 6964 Plasmodium falciparum Infektionen gemeldet. Bei 3752 Patienten lag eine Information zur Chemoprophylaxe vor. Von diesen führten 42% (1581) eine Chemoprophylaxe durch. Auch bei dieser Gruppe mit Plasmodium falciparum Infektion zeigte sich seit 1993 eine kontinuierliche Abnahme der Zahl der Reisenden, die eine Chemoprophylaxe durchführten (60). Obwohl eine Chemoprophylaxe das Risiko, Malaria zu akquirieren, bzw. daran zu sterben bewiesenermaßen minimiert, variiert die Compliance einer Chemoprophylaxe zwischen 19% und 90% beträchtlich, so dass, bedingt durch diese mangelnde Compliance, die Chemoprophylaxe generell als nur begrenzt wirksame Malariapräventionsmethode angesehen wird (14, 69, 51, 62, 35). So zeigen auch Malvy et al in ihrer 2006 veröffentlichten Studie zum Malariarisiko bei Reisenden aus Frankreich, dass weniger als ein Viertel der Reisenden in Malariaendemiegebiete eine geeignete

Chemoprophylaxe durchgeführt haben (74). Laut einer japanischen Studie aus dem Jahr 2006 sind es sogar nur 13% der in Malariagebiete Reisenden, die eine Chemoprophylaxe durchführten (57).

Eine Analyse der über den Zeitraum 1993 bis 2004 nach Deutschland importierten Plasmodium falciparum Malaria (3935 Fälle) ergibt eine Mortalitätsrate von 3% (116 Todesfälle) (60). Das Risiko, an einer Malaria zu sterben war hierbei bei Nichtimmunen, die eine Chemoprophylaxe (mit Chloroquin plus Paludrin) durchführten, im Vergleich zu Personen ohne Chemoprophylaxe, um ein Drittel reduziert. Bei einer Chemoprophylaxe mit Doxycyclin, Atovaquon/Proguanil, Mefloquin oder Proguanil war dieser Effekt (wahrscheinlich mangels statistischer Relevanz durch die kleine Anzahl der Probanden dieser Gruppen) nicht erkennbar (60). Zahlreiche Fallstudien weisen auf einen weit mildereren Krankheitsverlauf mit weit geringerer Todesfolge bei Patienten mit Chemoprophylaxe hin (60, 69). Bekannt ist auch, dass eine Chemoprophylaxe das Parasitenwachstum hemmt bzw. verlangsamt, was das Zeitfenster für eine Einleitung einer Malariatherapie vergrößert, wodurch der Tod durch Malaria u.U. verhindert werden kann (60, 51).

#### **4.1.6 Importierte Malaria in anderen europäischen Ländern**

Vergleicht man die Zahlen der importierten Malaria vorliegender Studie mit denen anderer europäischer Länder, so fällt folgendes auf: Frankreich meldete in den Jahren 1993 bis 2005 jährlich etwa zwischen 3620 und 8056 Malariafälle und liegt damit an der Spitze aller europäischen Länder. In Großbritannien liegen die Zahlen im Zeitraum 1993 bis 2004 zwischen 1660 und 2500 Fällen pro Jahr. Deutschland liegt mit Fallzahlen 598 und 1024 an dritter Stelle (143, 118), gefolgt von Italien mit 668 bis 1007 Fällen pro Jahr (143, 118).

Eine wichtige Ursache der deutlich höheren Zahlen in Frankreich und Großbritannien dürfte hauptsächlich der rege Austausch mit den ehemals kolonialen Gebieten dieser Länder sein. In den letzten Jahren hat die Gruppe der Mitbürger mit Migrationshintergrund, welche zu Besuch in ihre Heimatländer reisen, zunehmend an reisemedizinischer Bedeutung gewonnen. 46% von zwei Millionen Afrikaflugreisen und 51% aller Reisen aus Großbritannien in den Indischen Subkontinent werden bereits von Personen dieser Gruppe, der sog. „visiting friends and relatives (VFR)“ gebucht. „VFR“ sind in mancher Hinsicht gegenüber den einheimischen, britisch stämmigen Reisenden benachteiligt: sie haben meist weniger Geld und suchen vor der Reise wegen Sprachbarrieren oder mangelnder Gefahreinschätzung seltener reisemedizinische Beratungsdienste auf, welche die erforderlichen Informationen zur Prophylaxe der Malaria vermitteln. Während der Reise sind die „VFR“ und speziell deren Kinder höheren Infektionsrisiken ausgesetzt, bereisen häufiger und länger nicht-touristisch erschlossene Orte, und leben häufiger unter hygienisch unsicheren Bedingungen. Nach Rückkehr erkrankten „VFR“ bis zu 10 x häufiger an einer Malaria oder an einer Influenza,

suchen bei Krankheit – wiederum teilweise aus finanziellen Überlegungen und wegen Unaufgeklärtheit – oft keinen Arzt auf und führen dafür häufiger inadäquate Therapien durch (45).

#### **4.2 Importierte Malaria und die Entwicklung der Reishäufigkeit von 1993 bis 2005**

Betrachtet man die Anzahl der in Deutschland registrierten importierten Malariafälle über die vergangenen vier Jahrzehnte, so fällt ein deutlicher Anstieg der absoluten Zahl der registrierten Fälle von 30 Fällen im Jahre 1963 auf 628 Fälle im Jahre 2005 auf. Vor allem im Zeitraum 1963 bis 1980 stieg die Anzahl von 30 Fällen auf 577 Fälle pro Jahr, um sich schließlich auf 400 bis 1000 Fälle pro Jahr zu stabilisieren (12).

Im selben Zeitraum ist, bedingt durch politische Stabilität und Wohlstand in Deutschland, durch zunehmende Migrationsbewegungen und ganz generell durch das Phänomen „Globalisierung“ die Reishäufigkeit überproportional gestiegen (Ergebnisteil 3.2) (12). Aufgrund eines starken Anstiegs der Reishäufigkeit im untersuchten Zeitraum ergibt vorliegende Studie, dass die relative Zahl der registrierten importierten Malariafälle in Deutschland pro Einheit Reisender, d.h. die Inzidenz pro 100.000 Reisende, im Zeitraum 1993 bis 2005 nicht anstieg, sondern gleich blieb bzw. für die meisten Regionen sogar abfiel. In einer anderen Studie, die einen 11-Jahres Zeitraum (von 1985 bis 1995) untersucht, wird eine Steigerung der importierten Malariafälle nach Europa von 6840 im Jahre 1985 auf 7244 im Jahre 1995, mit einem Peak von 8438 Fällen im Jahre 1989 deutlich (88). Obwohl letztere Studie die Anzahl der Malariaimporte nicht in Relation zur Reishäufigkeit benennt, aber davon auszugehen ist, dass im Zeitraum 1985 – 1995 bereits ebenfalls ein deutlicher Anstieg der Reishäufigkeit stattfand, ist m.E. daraus abzuleiten, dass bereits in diesem Zeitraum von keinem Anstieg der relativen Anzahl der Malariaimporte (pro 100.000 Reisende) auszugehen ist.

Im Folgenden wird der Verlauf der Malariaimporte in Deutschland für die einzelnen, in vorliegender Studie selektierten Reiseregionen dargestellt und diskutiert:

In der **Region Westafrika** liegt die Malaria-Inzidenz pro 100.000 Reisende mit Werten zwischen minimal 231,86 im Jahr 2004 und maximal 418,33 im Jahr 1996 am höchsten von allen in unserer Studie betrachteten Reiseregionen. Gründe dafür sind sicherlich die in dieser Region vorhandene hohe Endemizität für Plasmodien und Vektoren, der hohe Anteil an Resistenzen sowohl gegenüber chemoprophylaktischen als auch gegenüber expositionsprophylaktischen Maßnahmen (z.B. Insektizide) und natürlich die sozioökonomischen Faktoren Armut und unzureichende touristik- sowie gesundheitsinfrastrukturelle Gegebenheiten (143, 76). Ein signifikanter Anstieg der absoluten Anzahl der Malariaimporte aus Westafrika im Zeitraum 1993 bis 2005 ist nicht festzustellen. Auffallend ist vielmehr - unter Zugrundelegung der relativen Zahl (pro 100.000 Reisende) - ein kontinuierlicher Abfall seit dem Jahr 2001.

In der **Region Ostafrika** liegt die Malaria-Inzidenz pro 100.000 Reisende bei Werten zwischen minimal 77,87 im Jahr 1993 und maximal 263,91 im Jahr 1998. Seit einem Peak im Jahr 1998 sind die Werte jedoch, bis auf einen kleinen Anstieg im Jahr 2003, kontinuierlich abgefallen auf schließlich 87,97 im Jahr 2004.

In der **Region südliches Afrika** liegt die Malaria-Inzidenz pro 100.000 Reisende bei Werten zwischen minimal 0,87 im Jahr 2003 und maximal 7,65 im Jahr 1996. Ein eindeutiger Trend im Verlauf ist im Zeitraum von 1993 bis 2005 nicht zu erkennen. Auffallend sind aber die durchgehend deutlich niedrigeren Zahlen des südlichen Afrika im Vergleich zu West- und Ostafrika. Wahrscheinlich sind aufgrund der geringeren Verbreitung von Vektor und Parasit und der günstigeren sozioökonomischen Verhältnisse die Endemizität der Malaria und damit das Ansteckungsrisiko in dieser Region Afrikas geringer (76, 135, 143).

In der **Region Südasien und China** liegt die Malaria-Inzidenz pro 100.000 Reisende bei Werten zwischen minimal 0,54 im Jahr 2004 und maximal 9,57 im Jahr 1996. Nach einem Peak im Jahr 1996 kam es zu einem kontinuierlichen Abfall der Werte bis auf 0,54 im Jahr 2004.

In der **Region Südostasien** liegt die Malaria-Inzidenz pro 100.000 Reisende bei Werten zwischen 9,83 im Jahr 2001 und 1,89 im Jahr 2004. Im Gesamtzeitraum 1993 und 2005 ist kein eindeutiger Trend zu erkennen. Nach einem Peak im Jahr 2001 kam es zu einem kontinuierlichen Abfall der Werte bis auf 1,89 im Jahr 2004.

In der **Region Südamerika** liegt die Malaria-Inzidenz pro 100.000 Reisende bei Werten zwischen minimal 1,62 im Jahr 2000 und maximal 5,86 im Jahr 1993. Ein eindeutiger Trend im Gesamtzeitraum 1993 bis 2005 ist nicht zu erkennen. Die Kurve verläuft mit drei Peaks: 1993, 1997 und 2001. Nach 2001 pendeln sich die Werte bei ca. zwei Malariafälle/Jahr und 100.000 Reisende ein.

In der **Region Mittelamerika und Karibik** liegt die Malaria-Inzidenz pro 100.000 Reisende bei Werten zwischen minimal 0,55 im Jahr 2001 und maximal 3,99 im Jahr 1993. Ein eindeutiger Trend im Gesamtzeitraum 1993 und 2005 ist auch hier nicht zu erkennen. Die Kurve verläuft mit zwei Peaks: 1993 und 1999. Nach 1999 kommt es zu einem kontinuierlichen Abfall der Werte bis auf 1,82 Malariafälle/Jahr und 100.000 Reisende im Jahr 2004.

**Die höchste Malaria-Inzidenz bei Reiserückkehrern in Deutschland besteht nach unseren Ergebnissen für die Region Westafrika (zwischen 231 und 418 Fälle pro 100.000 Reisende/Jahr).**



In Afrika folgt die Malaria einem breiten epidemiologischen Spektrum. Nach Veröffentlichungen der Organisation „Mapping Malaria Risk in Africa“ (MARA) (76), variieren die geographische Verteilung, die Transmissionsintensität und die klinische Bedeutung der Malaria auf dem afrikanischen Kontinent sehr stark. Afrika besteht aus Regionen mit konstant hohem, ganzjährigem Ansteckungsrisiko, Regionen mit jahreszeitlich unterschiedlichem bis hin zu epidemieartigem Transmissionsrisiko sowie Regionen ohne Ansteckungsgefahr. Wie aus nachfolgender Graphik ersichtlich, liegen viele der westafrikanischen Länder in einer Region mit ganzjähriger oder annähernd ganzjähriger Ansteckungsgefahr im Gegensatz zu der Region östliches und südliches Afrika. Darin liegt sicherlich einer der Gründe für die sehr viel höhere Malaria-Inzidenz bei Reisenden in Westafrika. Das breite epidemiologische Spektrum der Malaria in Afrika müssen sowohl die Planungsstrukturen der Malariabekämpfung auf dem afrikanischen Kontinent als auch die individuellen reisemedizinischen Beratungen hierzulande berücksichtigen.

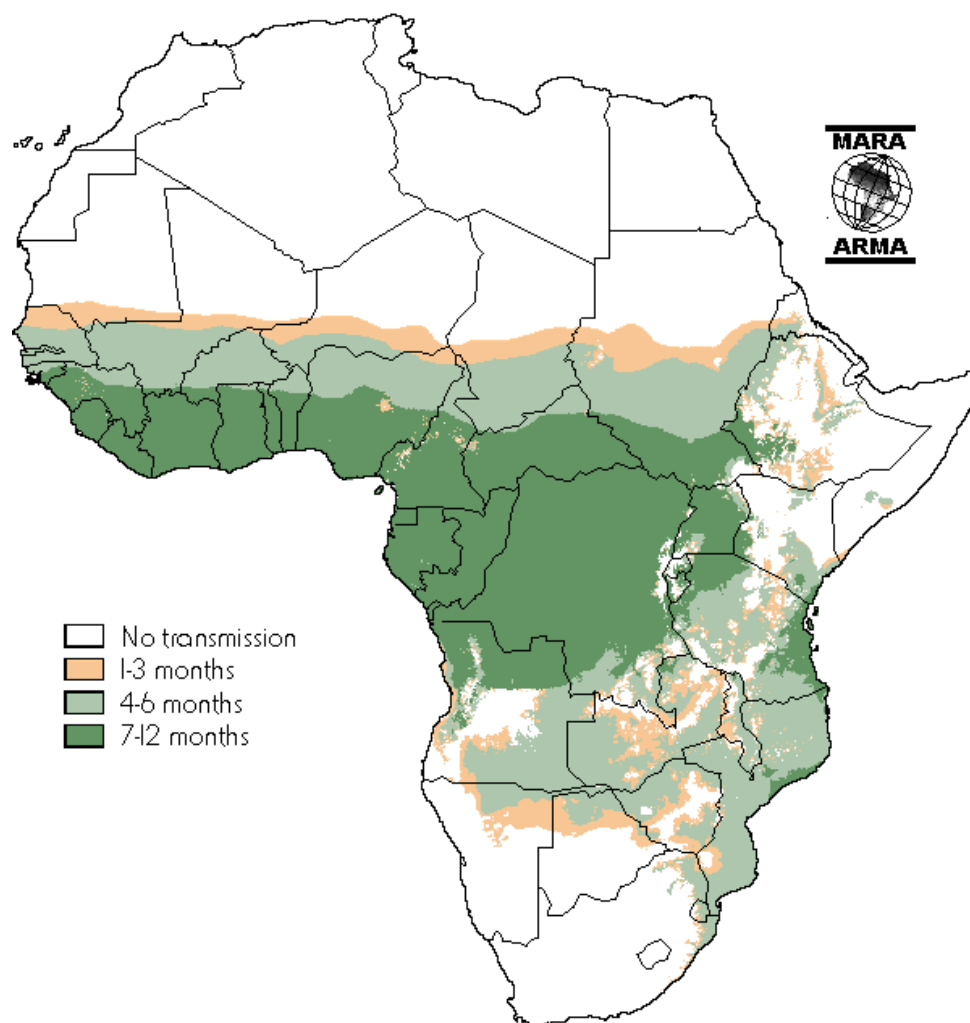


Abb. 8: Saisonale Transmissionsintensität der Malaria auf dem afrikanischen Kontinent

Man erkennt aus Abb. 8, dass in vielen Ländern West- und Zentralafrikas ein fast ganzjährig hohes Ansteckungsrisiko besteht. Dagegen liegt in größeren Bereichen Ost- und Südafrikas ein auf ein bis sechs Monate begrenztes hohes Ansteckungsrisiko vor.

Der Länderbericht der WHO zeigt das Malariarisiko für einzelne Regionen in Afrika auf (135). Dabei liegt das Malariarisiko für die Bevölkerung in Ghana unter endemischen Bedingungen bei 100%. In Nigeria sind die Verhältnisse ähnlich. Demgegenüber ist das Malariarisiko der Bevölkerung Ost- und Südafrikas deutlich geringer (z.B. Kenia: „endemic risk“ für 54% der Bevölkerung und „epidemic risk“ für 30% der Bevölkerung) (135).

Diese geographisch unterschiedlichen Transmissionsrisiken, bedingt durch unterschiedliche Stärke und Dauer der Transmissionsintensitäten, begründen die in vorliegender Studie erhobenen, deutlichen Unterschiede der Inzidenz der importierten Malaria in Abhängigkeit von der Reiseregion (76).

#### **4.3 Umbruch der Malaria-Prophylaxe-Empfehlungen im Jahre 2000.**

##### **Hintergründe des Umbruchs und dessen mögliche Auswirkungen auf Anzahl und Art der Malariaimporte. Kritische Betrachtung der Einführung der Notfall - Selbsttherapie (NST)**

In Deutschland werden die Malaria-Prophylaxe-Empfehlungen für Reisende in die Tropen durch die Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) festgelegt und jährlich aktualisiert publiziert (27).

Trotz der langen Persistenz der Malaria in der Geschichte der Menschheit und trotz immer neu erworbener wissenschaftlicher Erkenntnisse gibt es bis heute keine 100%ig wirksame Prophylaxemethode bei Malaria. Daher gründen die heute empfohlenen Prophylaxemethoden auf den über Jahrzehnte gewonnenen Erfahrungswerten, die einen bestmöglichen Schutz gewährleisten (96).

Über Jahrzehnte bestand die Empfehlung zum Schutz vor Malaria für Reisende in die Tropen in einer Expositionsprophylaxe und einer meist nicht-selektiven, vorbeugenden Einnahme unterschiedlicher Malariamedikamente im Sinne einer Chemoprophylaxe.

Mehrfach wurde auf die Problematik einer Malaria-Chemoprophylaxe hingewiesen. Mangelhafte Compliance sowie die generelle Ablehnung einer Chemoprophylaxe aus Furcht vor unerwünschten Arzneimittelwirkungen spielen dabei eine wichtige Rolle.

Von US-Bürgern mit importierter Malaria führten 81% keine Chemoprophylaxe durch, die den Empfehlungen des „Centre for Disease Control (CDC)“ entsprachen (115).

Von den nach Deutschland importierten Fällen (1987 – 1991) führten 35% keine Chemoprophylaxe durch (144). Eine Studie in England zeigt, dass lediglich 16% der nach Kenia Reisenden sich mit Hilfe einer Chemoprophylaxe gegen Malaria schützen (99). Bekannt ist, dass v.a. Kurzzeitreisende bzw. „lastminute-Reisende“ eine Chemoprophylaxe vernachlässigen (115).

Eine Studie in Italien zeigt, dass nur 36% der in die Tropen reisenden Italiener und lediglich 4% der von Italien in die Tropen reisenden Nicht-Italiener (meist mit afrikanischem Migrationshintergrund) eine Chemoprophylaxe durchführen (106).

Auch wird beobachtet, dass aus Belgien in die Tropen reisende Afrikaner weit weniger oft eine Chemoprophylaxe durchführen als Reisende belgischen Ursprungs (70).

Eine norwegische Studie weist auf den signifikanten Zusammenhang von vernachlässigter Chemoprophylaxe und der Entwicklung einer komplizierten Malaria hin (51).

Eine kürzlich erschienene Studie zeigt, dass nur 4% der nach Westafrika reisenden Geschäftsleute eine Malariaprophylaxe durchführen (139). Auffallend ist, dass sich Frauen und Reisende höheren Alters signifikant häufiger durch eine Malariaprophylaxe schützen und dass Männer zwischen 30 und 39 Jahren am wenigsten eine Malariaprophylaxe durchführen (116). Grund für die Ablehnung oder den Abbruch einer Chemoprophylaxe ist v.a. die Angst vor unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

658 deutsche Tropenreisende wurden im Zeitraum 2003/2004 nach ihrer Rückkehr zur durchgeführten Malariaprophylaxe befragt: 75,2% führten eine Expositionsprophylaxe mit Mosquitonetz und Repellentien durch; 41,9% führten eine Chemoprophylaxe durch (Chloroquin 0,7%, Chloroquin in Kombination mit Proguanil 1,8%, Doxycyclin 5,8%, Atovaquon/Proguanil 31,2% Mefloquin 60,5%); 28,9% berichten über unerwünschte Arzneimittelwirkungen der eingenommenen Malariamedikamente, insbesondere Mefloquin betreffend (31,7% gegenüber 8,6% bei Einnahme anderer Malariamedikamente); Gastrointestinale Beschwerden wurden am häufigsten bei Einnahme von Atovaquon/Proguanil und Doxycyclin berichtet und dermatologische Nebenwirkungen waren signifikant häufiger bei Doxycyclin (12,5%) gegenüber Atovaquon/Proguanil (1,5%) (101 ).

Aus einer 2006 veröffentlichten Studie zum Malariarisiko bei Reisenden aus Frankreich geht hervor, dass weniger als ein Viertel der in Malariagebiete Reisenden eine geeignete Chemo- und Expositionsprophylaxe durchführten (74).

Eine weitere Studie aus der Schweiz untersuchte 2006 folgenden Sachverhalt: Erwachsene Reisende in Sub-Sahara-Afrika nahmen an einer Umfrage teil zur Dauer und Art der Reise, Einnahme der Chemoprophylaxe und unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Die Einnahme der Tabletten (Mefloquine 250 mg) wurde durch ein sog. Medication Event Monitoring System (MEMS) überwacht. Dabei handelt es sich um einen Mikroprozessor, der im Innern des Medikamentenbehältnisses die Anzahl und den Zeitpunkt jeder Öffnung bzw. Benutzung dokumentiert. Die Auswertung ergab, dass nur 32,1% der Probanden die Tabletten regelmäßig und zum richtigen Zeitpunkt einnahmen, 9,9% begannen verspätet mit der ersten Einnahme, 23,5% nahmen alle Tabletten ein, allerdings in variablen

Zeitabständen (  $\pm 1$  Tag). Die restlichen 24,7% vergaßen die vorgesehene und notwendige weitere Einnahme von Mefloquin nach Reiserückkehr (63).

Die über Jahrzehnte angewandte Praxis einer meist nicht-selektiven Verordnung von Malariamedikamenten ist in großen geographischen Bereichen mit einem negativen Nutzen/Risiko-Verhältnis behaftet. So ergab eine kürzlich durchgeführte Analyse der in acht europäische Länder (Schweiz, England, Deutschland, Frankreich, Schweden, Norwegen, Italien, Spanien) aus vier wichtigen Reiseländern des Indischen Subkontinents (Indien, Pakistan, Bangladesh, Sri Lanka) im Jahre 2004 importierten Malaria, dass nur 1,4% bis 4,6% aller in diese vier europäische Länder importierten Malariafälle aus dem Indischen Subkontinent stammen (6). Die Anzahl der mit *Plasmodium falciparum* Infizierten belief sich auf nur 23, entsprechend 13% aller im Jahre 2004 aus dem Indischen Subkontinent in die acht Länder importierten Fälle.

Des Weiteren: Die Gesamtzahl importierter Fälle aus dem Indischen Subkontinent fiel von 317 im Jahre 1999 auf 180 im Jahre 2004. Hieraus wurde für britische Reisende ein Malariarisiko von  $> 1$  Fall pro 1.000 Jahre Exposition errechnet (6). Aufgrund dieser Analyseergebnisse wird nun von einer generellen Empfehlung einer Chemoprophylaxe für Reisende nach Indien, Pakistan, Bangladesh und Sri Lanka abgeraten (6, 105).

**Zu einer grundlegenden Veränderung der Empfehlungen zur medikamentösen Malariaprophylaxe (Chemoprophylaxe) entschloss sich die DTG im Jahr 2000/2001 im Konsens mit Fachgesellschaften in der Schweiz und in Österreich.**

Wesentlicher Hintergrund und Ziel dieser Änderung der Prophylaxeempfehlung ist, die bis 2000 geltende, meist nicht-selektive Verordnung von Medikamenten zur Malaria- Chemoprophylaxe in eine selektive Verordnungspraxis überzuführen, um dem tatsächlichen Infektionsrisiko der besuchten Malariaregionen gerecht zu werden sowie der bekannten, mangelnden Compliance einer verordneten Chemoprophylaxe entgegenzuwirken und somit das Nutzen/Risiko-Verhältnis einer Chemoprophylaxe zu verbessern.

Seit dem Jahre 2000/2001 gibt es einen Konsens zwischen den Ländern Deutschland, Österreich und der Schweiz für veränderte Chemoprophylaxe – Empfehlungen.

Diese ab 2000/2001 eingetretene Veränderung bedeutet, dass für Reisen in bestimmte Weltregionen statt der bis dahin empfohlenen Verordnung von Medikamenten zur Chemoprophylaxe, die sog. „Notfall Selbsttherapie“ (NST) propagiert wird. Das heißt, dass erst bei Auftreten malariatypischer Symptome (hauptsächlich Fieber), unter Beachtung weiterer spezifischer (klinischer) Kriterien sowie der Nichterreichbarkeit von medizinischen Einrichtungen innerhalb eines bestimmten Zeitfensters, ein dem Patienten vor Reiseantritt verordnetes Medikament eingenommen wird (27).

Dieser neue Ansatz warf und wirft kritische Fragen auf: Wird die Indikation für den Einsatz einer NST vom Reisenden richtig, v.a. rechtzeitig erkannt? Kommt es zu Über- oder Unterbenutzung der NST? Kam es nach 2000/2001, dem Jahr der Änderung der Prophylaxeempfehlung, zu einem veränderten Trend der Malariaimporte in Deutschland?

Eine Multicenter-Studie mit europäischen Tropenreisenden aus dem Jahre 2001 weist darauf hin, dass 0,5 bis 1,4% aller Reisenden, denen eine NST verschrieben wurde, diese auch einsetzen. Die NST-Benutzung bei Fieberzuständen (8,1-10,4% aller Reisenden) lag zwischen 4,9 und 17%. Allerdings konnte nur bei 10,8 bis 16,7% der NST-Benutzer eine durchgemachte Plasmodieninfektion später bestätigt werden (72).

In einer japanischen Studie aus dem Jahr 2006 zeigte sich, dass etwa 89% der Reisenden, die mit einer NST ausgestattet waren, dieses Medikament bei Fieber/Schüttelfrost auch einnahmen (57).

Schlagenhauf et al weisen in ihrer Arbeit (114) darauf hin, dass eine korrekte, indizierte Einnahme einer NST hauptsächlich abhängt vom Wissenstand, der Einstellung und dem Verhalten (KAP) des Reisenden; obwohl die Probanden vor Ausreise intensiv darauf hingewiesen wurden, im Krankheitsfall mit Verdacht auf Malariasymptome eine medizinische Einrichtung aufzusuchen, befolgten zweidrittel der Reisenden mit Malariasymptomen diesen Rat nicht; von neun Patienten mit Symptomen, die keinen Zugang zu Gesundheitszentren hatten, wandten sechs die NST an; nur bei einem konnte eine durchgemachte Malariainfektion später nachgewiesen werden. Die Studie kommt zu dem Schluss, dass einer erfolgreichen NST-Strategie deutliche Grenzen gesetzt sind, v.a. bei Unaufgeklärtheit des Reisenden.

Der vor einigen Jahren eingeführte sog. „rapid diagnostic test“ (RDT) zur Selbstdiagnostik einer Malariainfektion unter den Bedingungen der Nichtverfügbarkeit eines medizinischen Labors erwies sich aus technischer Sicht problematisch. Medizinische Laien waren zwar fähig, die technische Durchführung zu erlernen (75-90% Performance), aber die Interpretation des Testergebnisses war ungenügend im Sinne einer hohen Rate falsch-negativer Beurteilung (14,1%) (91, 72)

In einer anderen Studie bei europäischen Reisenden mit Fieber in Kenia waren nur 68% der korrekten Durchführung des RDT fähig und 10 der 11 Patienten mit mikroskopisch gesicherter Malaria waren der Durchführung des RDT unfähig. Deshalb bedarf die Mitgabe des RDT einer gründlichen Einführung in die Testtechnologie und Testbewertung vor Ausreise (91, 72).

Zusammenfassend zeigen die Analyseergebnisse der Daten ab 2000 vorliegender Arbeit, dem Jahr der Änderung der Prophylaxeempfehlungen, keine signifikanten Veränderungen im Verlauf der Malariaimporte in Deutschland, v.a. keine im Sinne eines Anstiegs:

Für die Reiseregionen Südamerika, Westafrika und Südostasien kam es zwar in den Jahren 2001 und 2002 zu einem „Peak“ bei den Malariaimporten nach Deutschland, der aber in den nachfolgenden Jahren wieder absank auf das Wertenniveau der Vorjahre.

Die Regionen Südliches Afrika, Ostafrika, Südasien, China sowie Mittelamerika/Karibik zeigen nach dem Jahr 2000 einen kontinuierlichen Abfall der Malaria-Inzidenz bei Reisenden (pro 100.000 Reisende).

Für die meisten der in vorliegender Arbeit untersuchten Weltregionen wird ein Trend zu gleichbleibenden, bzw. diskret abfallenden Malariaimporten nach Deutschland im Zeitraum 1993 bis 2005 nachgewiesen. Die festgestellte, vereinzelte Häufung („peaks“) der Malariaimporte im Verlauf der stagnierenden, bzw. abfallenden Trends (betrifft Regionen Ostafrika, Südasien/China, Südostasien, Südamerika, Mittelamerika/Karibik) kann mit absoluter Sicherheit nicht vollständig geklärt werden. Jedoch könnten regional veränderte klimatische Verhältnisse eine wichtige Rolle spielen. So lagen die Niederschlagsmengen in der frequentierten Reiseregion Goa (Indien) in den vergangenen Jahren deutlich über dem bis dahin üblichen Jahresdurchschnitt; und in Kenia regnete es im Jahre 1996 mehr und länger als die Jahre zuvor und danach, was die Transmissionsintensität steigert. Der Zusammenhang von Beginn, bzw. Ende der Regenzeit und der Malariatransmission wurde schon im Kapitel 4.2 diskutiert (76).

**Wir stellen folglich fest,** dass es in den letzten Jahren und Jahrzehnten, insbesondere im Zeitraum von 1993 bis 2005, zu keiner wesentlichen Veränderung der absoluten Zahl der Malariaimporte gekommen ist. Die relativen Zahlen der importierten Malaria nach Deutschland in Bezug auf die im Untersuchungszeitraum stark gestiegene Reishäufigkeit sind für die meisten, in vorliegender Studie untersuchten malariaendemischen Reisegebiete sogar abgesunken.

#### **Hierfür stehen mehrere, mögliche Erklärungen zur Diskussion:**

1. Eine starke Ausweitung effizienter reisemedizinischer Beratungsdienste in Deutschland in den vergangenen zwei Jahrzehnten. Erheblich verbesserte reisemedizinische Fortbildungsangebote, u.a. zur Erlangung von Zusatzbezeichnungen für Reise- und Tropenmedizin. Aufnahme der reisemedizinischen Thematik durch Apotheken, Fachzeitschriften und Laienpresse. Dadurch Schaffung eines „reisemedizinischen“ Bewusstseins bei Gesundheitspersonal, Reiseanbietern und Reisenden. Über Jahrzehnte war Reise- und Tropenmedizin fast ausschließlich Domäne weniger spezialisierter Einrichtungen, z.B. Tropeninstitute, mit meist geringer Breitenwirkung.

2. Die 1998 initiierten, erneuten Anstrengungen, mithilfe der sog. „Roll Back Malaria (RBM)“ – Initiative die Malaria global einzudämmen (143, 89): die Initiative wurde am 30. Oktober 1998 von den Vereinten Nationen (UN) in New York ins Leben gerufen. Vier internationale Organisationen, die WHO (World Health Organisation), UNICEF (United Nations Children’s Fund), die Weltbank sowie das UNDP (United Nation Development Programme) bilden dabei ein Bündnis, die Malaria global (v.a. in Afrika, wo die meisten Malariafälle vorkommen) zu bekämpfen. Im Gegensatz zu früheren Anstrengungen im Kampf gegen die Malaria ist die RBM – Initiative eine bilaterale Partnerschaft mit Entwicklungsorganisationen, Banken, Regierungen, Nicht – Regierungsorganisationen und dem privaten Sektor. Die RBM – Initiative forciert den Einsatz von mit Insektiziden imprägnierten Mosquitonetzen, die Verbesserung der Gesundheitsversorgungsstrukturen zur Behandlung der Malariainfizierten (die Mehrheit der in Afrika südlich der Sahara infizierten Kinder z.B. hatte bisher keinen Zugang zu Gesundheitsdiensten), die geographische Erfassung der saisonalen Malariaausbreitung sowie die Entwicklung neuer Malariamedikamente und eines Impfstoffs. Alleine durch die Benutzung von pyrethroid – behandelten Mosquitonetzen konnte die Sterberate der unter 5 – Jährigen in Gambia, Burkina Faso, Kenia und Ghana deutlich gesenkt werden (143, 89). Vorrangiges Ziel der RBM – Initiative ist es, die Anzahl der malariabedingten Mortalität in den nächsten Jahren zu halbieren und bis 2015 auf ein Viertel zu reduzieren, wodurch das Transmissionsrisiko – auch für Tropenreisende – erheblich gesenkt wird.

3. Der im Jahre 2000 erfolgte Übergang von der Empfehlung einer meist nicht selektiven hin zu einer selektiven Chemoprophylaxe und zur NST führte zu einer verbesserten Compliance beim Einsatz von Malariamedikamenten. Während die oft nebenwirkungsbelastete Dauermedikation einer Chemoprophylaxe von vielen als eher abschreckend empfunden wird, befürwortet die Mehrzahl der Reisenden dagegen, ein Medikament dann und in verordneter Dosis einzunehmen, wenn die Krankheit, bzw. deren erste Symptome auftreten.

4. In Bezug auf die Malariaprävention infrastrukturell verbesserte Touristikgebiete. Der erfolgte Bau von Hotels höherer Kategorie (Klimaanlagen, Bettnetze, Vektorbekämpfung durch Sprühen von Insektiziden) sowie die vielerorts erfolgte Durchführung weiterer expositionsprophylaktischer Maßnahmen der näheren Umgebung der Touristikzentren (Vektorbekämpfung) reduzieren das Transmissionsrisiko oft gewaltig. Auf die große Bedeutung der Expositionsprophylaxe zur Verhinderung einer Malaria wurde in kürzlichen Publikationen ausführlich hingewiesen (145, 14). In diesem Zusammenhang wurden in Touristengebieten oft auch Gesundheitszentren errichtet, bzw. bestehende modernisiert und erweitert, was die Erreichbarkeit von medizinischem Personal und die Möglichkeit einer frühen Diagnose und Behandlung fördert.

5. Ein weiterer Einfluss könnte möglicherweise durch eine mögliche Veränderung im Spektrum des Reiseklientels entstehen. Zum Beispiel sind risikobewusste Geschäftsreisende mit kurzer Aufenthaltsdauer in meist urbanisierten Zentren mit meist niedrigem Malariatransmissionsrisiko sowie Touristen in Ferienzentren höherer bis hoher Kategorie weit geringer malariaexponiert als z.B. „Rucksacktouristen“, die meist den größten Teil ihrer Reisezeit in ländlichen Gebieten mit hohem Transmissionsrisiko verbringen. Obwohl die Reisezahlen über die Jahre deutlich stiegen, ist wenig darüber bekannt, inwieweit eine mögliche Verschiebung im Spektrum des Reiseklientels und dessen Reisestils (mit möglicherweise geringerem Infektionsrisiko) unsere Ergebnisse eines stagnierenden bis sinkenden Verlaufs der Malariaimporte in Deutschland u.U. weitererkklären kann.

Dazu im Widerspruch steht allerdings die zunehmende Zahl der ihre tropischen Heimatländer (Herkunftsländer) besuchenden, ehemaligen Immigranten („VFR“). Im Verlass auf ihre ehemals bestandene, aber nach Jahren des Aufenthalts in Deutschland erloschene Immunität, befolgen sie oft weniger die indizierten Prophylaxeempfehlungen und sind durch ihren Reisestil meist höheren Transmissionsrisiken ausgesetzt als europäische „Normaltouristen“, was zu höherer Inzidenz der importierten Malaria bei dieser Gruppe führt. Andererseits: ist dagegen eine Teilimmunität noch erhalten, erkranken diese Personen meist weniger gefährlich an Malaria, so dass sie bei Erkrankung dem deutschen Meldesystem gfs. entgehen und dadurch die registrierte Zahl der Malariaimporte unbeeinflusst lassen.

## **4.4 Kritische Betrachtungen**

### **4.4.1 Meldesystem für importierte Malaria**

Die Erfassung der Malariafälle in Deutschland wurde trotz der im Jahre 2000 erfolgten Umstellung des Meldesystems zwar kontinuierlich fortgesetzt, dennoch beinhaltet der Vergleich der registrierten Fälle vor und nach Umstellung gewisse, mögliche Einschränkungen. Dies liegt daran, dass im neuen System die Labormeldepflicht in den Hintergrund tritt.

Aufgrund der nichtnamentlichen Meldungen können in Einzelfällen jedoch Doppelmeldungen vorkommen, die nicht in jedem Fall zu identifizieren und auszuschließen sind.

Es wird immer wieder gefordert, die Vollständigkeit der übermittelten Daten dringend zu verbessern (119). Alle Ärzte, die mit der Diagnostik und Behandlung der Malaria befasst sind, sollten im Interesse besserer Erkenntnisse zur Malariasituation in Deutschland ihrer Meldepflicht, wie im Gesetz vorgesehen, nachkommen. Seitens des RKI wird bereits versucht, im Rahmen von Nachfragen die Motivation der Meldepflichtigen zu verbessern. Frankierte Rückumschläge für die Meldung der Malaria werden vom RKI zur Verfügung gestellt.



Ferner ist die Zuordnung des Falles zu einem Bundesland im neuen, seit dem Jahre 2000 in Kraft getretenen Meldesystem, problematisch, da der Gesetzgeber nur die Angabe einer dreistelligen Postleitzahl zulässt.

Auffallend in den letzten Jahren sind geringfügig höhere Inzidenzraten der Fallmeldungen z.B. für Hamburg gegenüber anderen Bundesländern. Dies scheint zurückzuführen zu sein auf ein in Hamburg ansässiges, auf Malariadiagnostik spezialisiertes Labor des Tropeninstituts, das auch überregional auftretende Malariafälle diagnostiziert (119).

Die hier erwähnten Fehlerquellen im Meldesystem können jedoch in Bezug auf die Zielsetzung vorliegender Arbeit als geringfügig betrachtet werden und schwächen die Signifikanz unserer Ergebnisse abnehmender Malariaimporte in Deutschland im Zeitraum 1993 bis 2005 nicht ab.

#### **4.4.2 Zuverlässigkeit der Registrierung der Malariafälle**

Vermutlich geben die als „Importierte Malaria“ registrierten Fälle keinesfalls die wahre Situation wieder und scheinen eine Unterschätzung zu sein. In Frankreich z.B. werden ca. 1230 Fälle jährlich registriert, in Wahrheit aber 3900 Fälle geschätzt (67). Die Zahl derer, die auf Reisen eine Malaria erwerben und sich gfs. Vorort einer erfolgreichen Behandlung vor Rückreise unterzogen, ist völlig unbekannt. Auch gibt es keine Daten über die Zahl derer, die hierzulande behandelt, aber nicht gemeldet werden.

Somit ist nicht bekannt, inwieweit die Gesamtheit aller importierten Malariafälle in Deutschland erfasst wird, bzw. wie groß die Zahl oder der Prozentsatz der nichterfassten Fälle ist. In einer Veröffentlichung über evidenzbasierte Prophylaxemaßnahmen in der Reisemedizin von Jäger T et al. aus dem Jahr 2003 (Robert Koch Institut) (31), geht man von einer Dunkelziffer bei Malariameldungen in Deutschland von etwa dem Doppelten der tatsächlichen Meldungen aus. Diese Schätzung ist sicherlich spekulativ, da gerade der Begriff „Dunkelziffer“ dadurch definiert ist, dass der genaue Wert nicht bekannt ist. Auf der anderen Seite kann man jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer Verfälschung der Ergebnisse durch diesen unbekannten Faktor X der nichterfassten Malariafälle ausgehen. Fachkreise in Deutschland vermuten eine Dunkelziffer von mindestens weiteren 25% (32).

#### **4.4.3 Zuverlässigkeit der Daten zum Prophylaxeverhalten**

Bei der Bewertung aller Angaben zur medikamentösen Prophylaxe ist immer zu berücksichtigen, dass die Informationen auf den Meldebögen zumeist auf Selbstangaben der Patienten beruhen. Außerdem dürften die verwendeten Prophylaxemedikamente nur in wenigen Fällen bei dem meldenden Arzt genau dokumentiert vorliegen, da in der Regel nicht dieser Arzt die Medikamente vor Reiseantritt verordnet hat.

Ferner mindern die noch oft nicht vollständigen Angaben auf den Meldebögen die Datenqualität. So lagen für das Jahr 2001 für ca. 30% aller Fallmeldungen nur die sog. „Laborbogen“ vor. Wichtige Angaben, die durch den behandelten Arzt mitgeteilt werden sollten, fehlen immer noch für einen bedeutenden Teil der Fälle (z.B. Infektionsland, Herkunftsland des Patienten, sowie Prophylaxemaßnahmen). Hauptgrund für das Nichtübermitteln dieser Daten sind oft die behandelnden Ärzte. Dadurch entsteht eine Datenlücke, die insbesondere jene Informationen betrifft, die gerade wiederum für die behandelnden Ärzte von Interesse sein dürften.

#### **4.4.4 Zuverlässigkeit der Reisezahlen**

Die Quelle der in vorliegender Studie verwendeten Daten zur Reishäufigkeit ist das Statistische Bundesamt. Es handelt sich hierbei um eine deutsche Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums des Innern. Es erhebt, sammelt und analysiert statistische Informationen zu verschiedenen Themen. Innerhalb des Verkehrsressorts wird u.a. der Luftverkehr dokumentiert (129). Da bei dieser Erhebung nicht nur die Flugreisenden zum Zielflughafen, sondern auch die Umsteiger bis zu einem Endziel (z.B. München – London – Nairobi) erfasst werden, erweisen sich diese Zahlen als verlässliche und robuste Quelle, die Reishäufigkeit und die Reiseziele der Deutschen zu erfassen. Es ergeben sich jedoch auch folgende Fragestellungen und Kritikpunkte:

Die verwendeten Reisezahlen können nicht nach Nationalität, bzw. Wohnsitz der Reisenden differenziert werden. In der Statistik des Statistischen Bundesamtes werden alle Flugreisenden, die von einem deutschen Flughafen in Malariagebiete fliegen erfasst. Deshalb sind darin auch z.B. Deutschlandbesucher, die von einem deutschen Flughafen in ihre Heimatländer zurückkehren, bzw. Personen, die aus anderen Ländern nach Deutschland einreisen, um von hier in ein Malariagebiet weiterzureisen enthalten. Auf persönliche Anfrage beim Statistischen Bundesamt war eine weitere Differenzierung der Reisezahlen, meist aufgrund fehlender Erfassung, teilweise aber auch aus Gründen des Datenschutzes nicht möglich.

Allgemein bekannt ist allerdings, dass der Großteil der Reisenden von einem deutschen Flughafen in ein Malariarisikogebiet (z.B. Thailand) weniger aus rückkehrenden Besuchern, sondern vielmehr aus

deutschen Urlaubern, bzw. Geschäftsreisenden besteht. Ein gewisser Unsicherheitsfaktor der zu einem Bias der ermittelten Daten führt, besteht aber trotzdem und muss bei kritischer Beurteilung des Datenmaterials und der Ergebnisbewertung berücksichtigt werden.

Weiterhin stellt sich die Frage, ob wirklich alle Reisenden in Malariagebiete über die Ermittlung des Flugverkehrs erfasst werden können. Selbstverständlich existiert auch ein Reiseverkehr via Land- und Wasserwege, der allerdings nicht vom Statistischen Bundesamt erfasst wird bzw. erhoben werden kann. Ferner wird die Erfassung von Grenzübertritten von deutschen Staatsbürgern in den jeweiligen Ländern sehr unterschiedlich gehandhabt. Bei vielen der Malariarisikogebiete handelt es sich um Entwicklungs- bzw. Schwellenländer, deren Möglichkeiten zur statistischen Erfassung begrenzt sind. So werden in manchen Ländern die Grenzübertritte nur an internationalen Flughäfen erfasst (da dort der Großteil der ankommenden Touristen), in anderen Ländern wiederum wird die Anzahl der Besucher anhand der Übernachtungen in Hotels und Pensionen registriert.

Insgesamt ermittelten wir für vorliegende Studie die Reishäufigkeit von Deutschland in 26 malariaendemische, häufig besuchte Länder. Eine gemeinsame Erfassung der Reishäufigkeit und Vergleichbarkeit der Daten lies sich nur durch Ermittlung der Flugreisenden von einer zentralen Stelle (Statistisches Bundesamt) in Deutschland errechnen. Man kann allerdings schon aufgrund der geographischen Entfernung und Hindernisse (die meisten Malariagebiete liegen in Übersee) davon ausgehen, dass der größte Teil der Reisen von Deutschland in Malariagebiete über den Luftverkehr erfolgt. Somit wird zwar die absolute Zahl der Reisenden nicht erfasst, mit Sicherheit aber der überaus größte Anteil und damit der für unsere Studie wichtige Trend (Zu- bzw. Abnahme) der Reisezahlen während des hier untersuchten Zeitraums 1993 bis 2005.

## **5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung:**

1. Malaria, eine durch Plasmodien verursachte und durch Stechmücken übertragene Protozoeninfektion ist bezüglich Morbidität und Mortalität mit jährlich 300 bis 500 Millionen Erkrankten und mehr als zwei Millionen Todesfällen die häufigste parasitäre Infektion weltweit.

Die vier menschenpathogenen Plasmodienarten *Plasmodium* (Pl.) *falciparum*, *Pl. vivax*, *Pl. ovale* und *Pl. malariae* verursachen verschiedene klinische Manifestationen. Die größte Bedeutung hat *Pl. falciparum* als Erreger der Malaria tropica, die unbehandelt zum Tode führen kann.

2. Die modernen Transporttechnologien der Gegenwart haben dem Fern- und Massentourismus in tropische Länder während der vergangenen Jahrzehnte einen gewaltigen Schub verliehen und somit das Risiko für eine Malariainfektion bei nichtimmunen Reisenden stark erhöht. Somit gehört Malaria in Form einer „Importierten Malaria“ gegenwärtig zu den häufigsten nach Europa eingeschleppten Tropenkrankheiten.

Die Klinik der Malaria kann, insbesondere bei Krankheitsbeginn, unspezifisch verlaufen. Dies ist der Grund, warum die importierte Malaria in dieser Phase oft nicht erkannt wird. Vor allem bei der Malaria tropica, der häufigsten Form der nach Deutschland importierten Malaria, können rasch lebensbedrohliche Organkomplikationen (Gehirn, Niere, Lunge) auftreten.

3. Zu unterscheiden ist eine Malaria bei Einheimischen, die in Gebieten mit stabiler Übertragungsintensität aufwachsen und leben und großenteils eine Semiimmunität entwickeln, von einer Malaria bei Nichtimmunen, z.B. Tropenreisende aus Europa. Eine vollständige, sterile Immunität gegen humanpathogene Formen der Malaria ist bisher, mit wenigen Gen-assoziierten Ausnahmen, nicht bekannt.

4. Eine rechtzeitige Malariadiagnostik kann von lebensrettender Bedeutung sein. Für einen großen Teil der zum Tode führenden importierten Malaria waren Verzögerungen der Diagnosestellung mit verantwortlich. Entscheidend ist der direkte mikroskopische Erregernachweis im Blut im dünnen Blutaussstrich und im „Dicken Tropfen“. Bei nicht ausreichender malariologischer Erfahrung muss eine spezialisierte tropenmedizinische Einrichtung konsultiert werden. Weitere, neuere Diagnostikverfahren, wie Schnelltests mittels Antigen – Nachweis und DNS – Nachweis mittels PCR finden Anwendung in spezialisierten Einrichtungen.

5. Die gegenwärtig propagierte Malariavorbeugung für Tropenreisende setzt auf eine Expositions- und Chemoprophylaxe. Die Expositionsprophylaxe besteht aus Tragen körperbedeckender Kleider, Anwendung von Repellentien sowie Schlafen unter einem insektizid – imprägnierten Moskitonetz. Für eine Chemoprophylaxe empfiehlt die DTG derzeit Mefloquin, die Kombination

Atovaquon/Proguanil oder Doxycyclin. Chloroquin kann in den noch wenigen Gebieten ohne Chloroquinresistenz zur Chemoprophylaxe und Therapie eingesetzt werden. Eine Chemoprophylaxe ist bei Reisen in Malariagebiete mit hohem Übertragungspotential (z.B. alle tropischen Zonen Afrikas) grundsätzlich zu empfehlen. Trotz der Verfügbarkeit effizienter Prophylaxemaßnahmen erkrankt jedes Jahr eine beträchtliche Anzahl von Reisenden an Malaria (mehrheitlich an *M. tropica*), zwischen 600 und 1000/Jahr in Deutschland und zwischen 7000 bis 8000/Jahr europaweit. Vor einigen Jahren wurde das Konzept der Notfall - Selbsttherapie (NST) eingeführt, d.h., dass Reisende eine therapeutische Dosis eines geeigneten Malariamedikamentes im Fall des Auftretens malariaverdächtigter Krankheitserscheinungen selbst einnehmen. Die Problematik dieses Konzepts wird in vorliegender Arbeit erörtert, diskutiert und bewertet.

6. Die Einschätzung des Malariarisikos für Reisende setzt präzise Kenntnisse über die Bedeutung der Malaria in häufig besuchten Reiseländern voraus. Die Faktoren, die das Malariarisiko bestimmen sowie die meist ökologisch bzw. demographisch bedingten, plötzlichen Veränderungen der Malariaendemizität werden in vorliegender Arbeit dargestellt und auf ihre reisemedizinische Relevanz hin bewertet.

7. In vorliegender Arbeit wurden anhand einer retrospektiven Analyse die Malariaerhebungsdaten der Meldestelle für Infektionskrankheiten am Robert Koch Institut (RKI) für den Zeitraum 1993 bis 2005 analysiert, der Verlauf der Malariaimporte in Deutschland in Korrelation zum Verlauf der Reishäufigkeit für 26 häufig besuchte, malariaendemische Länder evaluiert und der mögliche Einfluss der Änderung der DTG – Empfehlungen zur Malariaphylaxe im Jahre 2000 auf die Malariaimporte nach 2001 untersucht.

#### 7.1 Anzahl, Verteilung und Struktur der nach Deutschland importierten Malariafälle zwischen 1993 bis 2005:

Die in Deutschland im Rahmen der Meldepflicht am RKI erfassten Malariaerkrankungen belaufen sich im hier untersuchten Zeitraum 1993 bis 2005 auf insgesamt 10.490 Fälle. Jährlich wurden zwischen minimal 598 und maximal 1049 Fälle registriert. Eine signifikante Zu – oder Abnahme ist über den Zeitraum nicht erkennbar. Insgesamt machte *Pl. falciparum* mit 7433 Fällen (*M. tropica*) den größten Anteil der Infektionen aus, gefolgt von *P. vivax* mit 1656 Fällen (*M. tertiana*). Bei der Geschlechterverteilung der Malariaimporte ist eine leichte Prädominanz der Männer (55,9%) gegenüber den Frauen (44,1%) erkennbar mit einem Peak bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe 30 – 39 Jahre, gefolgt von der Altersgruppe 40 – 49 Jahre. In Bezug auf den Diagnosezeitpunkt (Jahresmonat) ergibt vorliegende Studie in fast allen untersuchten Kalenderjahren eine monatsassoziierte Häufung der Diagnosestellung in den Monaten Januar und Juli/August. Mögliche Gründe werden diskutiert. Beim Vergleich der Zahlen der jährlichen Malariaimporte in Deutschland mit denen anderer europäischer Länder liegt Deutschland an dritter Stelle hinter

Großbritannien und Frankreich, gefolgt von Italien. Frankreich nimmt mit jährlich zwischen 3620 und 8065 Fällen die Spitzenposition in Europa ein. Die analysierten Daten zum Chemoprophylaxe – Verhalten der importierten Malariafälle ergeben eine Abnahme der Zahl der Tropenreisenden, die eine Chemoprophylaxe durchführten. Im Mittel waren es 30,11% der Reisenden über den untersuchten Zeitraum 1993 bis 2005, die eine Chemoprophylaxe durchführten. Aus den Daten ist nicht ersichtlich, inwieweit vor Ausreise eine reisemedizinische Beratung stattfand und ob diese Chemoprophylaxe Empfehlungen enthielt oder nicht. Die Zuordnung der Malariafälle zur Patientenherkunftsregion (Bundesland) ergab eine Häufung der Registrierungen in bestimmten Bundesländern.

### 7.2 Importierte Malaria in Korrelation zur Reishäufigkeit 1993 bis 2005:

Unsere Auswertung der Reisezahlen des Statistischen Bundesamts, Wiesbaden ergibt über den untersuchten Zeitraum vorliegender Studie eine starke Zunahme der Reisetätigkeit in alle malariaendemischen Kontinente, wie Afrika, Asien und Amerika. Mehrfach 100%ige Steigerungen verzeichnen zahlreiche häufig besuchte und für vorliegende Studie ausgewählte Länder auf diesen Kontinenten. Setzt man die Zahl der nach Deutschland importierten Malariafälle in Korrelation zur Reishäufigkeit (Malaria - Inzidenz pro 100.000 Reisende) so ergibt sich für die in vorliegender Studie ausgewählten Reiseregionen Westafrika, Ostafrika, Südliches Afrika, Südasien/China, Südostasien, Südamerika und Mittelamerika/Karibik ein gleichbleibender bis sogar abfallender Trend der Zahl der Malariaimporte in Relation zur Reishäufigkeit (relative Zahl der Malariaimporte). Die höchste Malaria-Inzidenz bei Reiserückkehrern wurde in vorliegender Studie mit zwischen 231 und 418 Fällen pro 100.000 Reisende/Jahr für die Region Westafrika errechnet.

### 7.3 Einfluss des Umbruchs der Malariaphylaxe – Empfehlungen der DTG im Jahre 2000 auf den Verlauf der Malariaimporte:

Wesentlicher Hintergrund dieser Änderung ist, die bis 2000 geltende, meist nicht selektive Verordnung von Medikamenten zur Malariachemoprophylaxe in eine selektive Verordnungspraxis zu überführen, um das Nutzen/Risikoverhältnis einer Chemoprophylaxe zu verbessern. In diesem Zusammenhang wird für bestimmte Weltregionen das Konzept einer Notfall – Selbsttherapie (NST) bei Auftreten malariatypischer Symptome und Nichterreichbarkeit von medizinischen Einrichtungen, die über Möglichkeiten der Malariadiagnostik und Therapie verfügen, propagiert. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse vorliegender Studie ab 2000, dem Jahr der Änderung der Prophylaxeempfehlungen, keine signifikanten Veränderungen des Verlaufs der Malariaimporte in Deutschland, insbesondere keine Veränderung im Sinne eines befürchteten Anstiegs. Festgestellte vereinzelte Häufungen (Peaks) der Malariaimporte im Verlaufe des nach 2001 insgesamt stagnierenden bzw. abfallenden Trends können mit absoluter Sicherheit nicht erklärt werden; mögliche Einflussfaktoren (z.B. klimatische Besonderheiten) werden erläutert und diskutiert.

8. Erklärungen für die in vorliegender Arbeit festgestellten stagnierenden bzw. sinkenden Zahlen der relativen Malariaimporte/pro 100.000 Reisende/Jahr könnten sein:

- die zunehmende Ausweitung effizienter reisemedizinischer Beratung in Deutschland während der vergangenen zwei Jahrzehnte.
- die in den besuchten Reiseregionen möglicherweise reduzierte Malariaendemizität und Transmissionsintensität infolge der seit 1998 initiierten „Roll Back Malaria“ – Initiative der Vereinten Nationen mit dem Ziel, die Malaria bis 2015 auf ein Viertel zu reduzieren.
- die vielerorts stark verbesserten Touristenzentren, welche Maßnahmen der Malariaprävention einen hohen Stellenwert einräumen.
- die Änderungen der DTG – Empfehlungen zur Malariaphylaxe im Jahre 2000, welche durch eine regionsbezogene, selektive Chemoprophylaxe möglicherweise die Compliance bei Reisenden in Hochrisikogebiete verbesserte.
- das möglicherweise über die Jahre sich verändernde Spektrum des Reiseklientels hin zu risikobewussteren Reisenden in Feriencentren höherer bis hoher Kategorie, bzw. hin zu Kurzzeit – Geschäftsreisenden in urbane, meist malariafreie Gebiete.

9. Schlussfolgernd können unsere Studienergebnisse stagnierender absoluter Zahlen und sinkender relativer Zahlen (in Relation zur Reishäufigkeit) der Malariaimporte in Deutschland (zusätzlich begleitet von einem Rückgang der Malariasterblichkeitsrate), als eine sehr erfreuliche Entwicklung gewertet werden. Dennoch bleiben die jährlichen Erkrankungen auch weiterhin eine Herausforderung für Ärzteschaft und Gesundheitsdienste.

Da die seit dem Jahr 2000 gültigen, veränderten Prophylaxeempfehlungen zu keiner negativen Beeinflussung des Verlaufstrends der Malariaimporte führten, ist zu empfehlen, den eingeschlagenen Weg fortzusetzen, um das Nutzen – Risiko – Verhältnis einer medikamentösen Chemoprophylaxe weiter zu verbessern und möglicherweise die Compliance einer selektiven Chemoprophylaxe zu stärken.

Ein weiterhin wesentliches Element der Malariaprävention sind nach wie vor klare Vorgaben an die Ärzte, die eine reisemedizinische Beratung durchführen; diese Vorgaben müssen sich zeitnah an den sich verändernden Infektionsrisiken orientieren und sich den Neuerungen der Prophylaxemaßnahmen anpassen. Prophylaxemaßnahmen können jedoch immer nur näherungsweise gültig sein und müssen individuell erarbeitet werden. Zwar wird durch eine Prophylaxe das Risiko einer Malariaerkrankung stark reduziert, doch kann es trotz strikter Einhaltung der Maßnahmen vereinzelt zur Erkrankung kommen. Deshalb erfordert jedes Fieber nach Tropenaufenthalt nach wie vor den sofortigen Ausschluss einer Malaria.

## **6. Literaturverzeichnis**

1. Adak T., Sharma V.P., Orlov V.S.: Studies on the Plasmodium vivax relapse pattern in Delhi, India. Am. J. Trop. Med. Hyg.; 59 (1998): 175–179.
2. Anderson J., Maclean M., Davies C.: Malaria Research: An audit of international activity, London Wellcome Trust; 3 (1997):14-16.
3. Baird J.K., Wiady I., Fryauff D.J. et al: Survey of resistance to chloroquin by Plasmodium vivax in Indonesia. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.; 90 (1996): 409-411.
4. Baird J.K., Masbar S., Basri H. et al.: Age dependent susceptibility to severe disease with primary exposure to Plasmodium falciparum. J. Infect. Dis.; 178 (1998): 592-595.
5. Barsoum R.S.: Malarial acute renal failure. J. Am. Soc. Nephrol. ; 11 (2000) : 2147-2154.
6. Behrens R.H., Bisoffi Z., Gascon J.: Malaria prophylaxis policy for travellers from Europe to the Indian Sub Continent. Malar. J.; 5 (2006): 7.
7. Blanc F.: Geschichte der Malaria. In: Toellner R. (Hrsg): Illustrierte Geschichte der Medizin. Andreas & Andreas Verlagsbuchhandel, Salzburg; (1990): 2552-2567.
8. Bradley D.J.: Current trends in malaria in Britain. J. R. Soc. Med.; 82 (1989) 17:8–13.
9. Brown M., Herbert A.A.: Insect repellents: an overview. J. Am. Acad. Dermatol.; 36 (1997): 243-249.
10. Brown V., Issak M.A., Rossi M., et al.: Epidemic of malaria in north-eastern Kenya. Lancet; 352 (1998):1356–1357.
11. Bruce-Chwatt L.J.: Paleogenesis and paleo-epidemiology of primate malaria. Bull. World Health Organ.; 2 (1965): 363–387.
12. Buck R.A.J.: Malaria-Evaluation in der Bundesrepublik Deutschland 1963 bis 1988. Dissertationsarbeit; Ludwig Maximilian Universität München; (1992).



13. Castilla R.E., Sawyer D.O.: Malaria rates and fate: a socioeconomic study of malaria in Brazil. *Soc. Sci. Med.*; 37 (1993): 1137–1145.
14. Chen L.H., Keystone J.S.: New strategies for the prevention of malaria in Travellers. *Infect. Dis. Clin. North. Am.*; 19 (2005): 185-210.
15. Choi H.W., Breman J.G., Teutsch S.M., et al.: The effectiveness of insecticide-impregnated bed nets in reducing cases of malaria infection: a meta-analysis of published results. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*; 52 (1995) :377–382.
16. Connolly M.A., Gayer M., Ryan M.J. et al.: Communicable diseases in complex emergencies: impact and challenges. *Lancet*; 364 (2004): 1974-1983.
17. Costantini C., Birkett M.A., Gibson G.: Electroantennogram and behavioural responses of the malarial vector *Anopheles gambiae* to human-specific sweat components. *Med. Vet. Entomol.*; 15 (2001): 259-266.
18. Crawford J.: The cause, seat and cure of diseases. In: Edward J. Coale (Hrsg.). Baltimore; (1811).
19. Croft A.: Malaria: prevention in travellers. *B.M.J.*; 321 (2000): 154-160.
20. CRM-Handbuch: Reisen mit Vorerkrankungen. Centrum für Reisemedizin Düsseldorf. [www.crm.de](http://www.crm.de) (2007).
21. CRM Reisemedizin: Infodienst vom 18.Oktober 2006; Centrum für Reisemedizin Düsseldorf. [www.crm.de](http://www.crm.de); 20 (2006): 24.
22. Curtis C.F., Myamba J., Wilkes T.J.: Comparison of different insecticides and fabrics for anti-mosquito bednets and curtains. *Med. Vet. Entomol.*; 10 (1996): 1–11.
23. Danis M., Legros F., Thellier M. et al.: Current data on malaria in metropolitan France. *Med. Trop.*; 62 (2002): 214-218.
24. Debboun M., Strickman D., Solberg V.B. et al.: Field evaluation of DEET and a piperidine repellent against *Aedes communis* (Diptera: Culicidae) and *Simulium venustum* (Diptera: Simuliidae) in the Adirondack Mountains of New York. *J. Med. Entomol.*; 37 (2000): 919-923.

25. Desowitz R.S.: Tropical diseases from 50,000 BC to 2500 AD. Flamingo, London; (1998).
26. Di Perri G., Solbiati M., Vento S. et al.: West African immigrants and new patterns of malaria imported to northeastern Italy. J. Travel. Med.; 1 (1994): 147–151.
27. DTG (Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft): Empfehlungen zur Malariaphylaxe <http://www.dtg.org/empfehlungen.html> (2007)
28. Dua V.K., Gupta N.C., Sharma V.P.: Chloroquin resistant Plasmodium vivax malaria in India. Trop. Med. Int. Health.; 1 (1996): 816-819.
29. Fillinger U., Lindsay S.W.: Suppression of exposure to malaria vectors by an order of magnitude using microbial larvacides in rural Kenya. Trop. Med. Int. Health; 11 (2006): 1629-1642.
30. Fischer P.R., Bialek R.: Prevention of malaria in children. Clin. Infect. Dis.; 34 (2002): 493-498.
31. Fleck S., Jäger H., Zeeb H.: Zusammenhang zwischen Reisen und Gesundheitszustand, Epidemiologisches Bulletin des RKI, Berlin; 37 (2003).
32. Fleischer K., Köhler B., Stich A.: Therapie der Malaria. Deutsches Ärzteblatt; 92/4 (1995): 149-155.
33. Flug und Reisemedizin. Aktuelle Meldungen; 13 (2006): 21
34. Fradin M.S.: Mosquitos and mosquito repellents: a clinician´s guide. Ann. Intern. Med.; 128 (1998): 931-40.
35. Fujioka H., Aikawa M.: The malaria parasite and its life-cycle. In: Wahlgren M., Perlmann P. (Hrsg): Malaria – molecular and clinical aspects. Harwood Academic Publishers, Amsterdam (1999).
36. Gelfand M.: Rivers of death in Africa. Oxford University Press, London; (1964).
37. Golenda C.F., Solberg V.B., Burge R., et al.: Gender-related efficacy difference to an extended duration formulation of topical N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). Am. J. Trop. Med. Hyg.; 60 (1999): 654–657.
38. Govere J. et al.: Efficacy of three insect repellents against the malaria vector Anopheles arabiensis. Med. Vet. Entomol.; 14 (2000): 441-444.

39. Grassi B.: Mosquitos and malaria. *BMJ*; 2 (1899): 748–749.
40. Greenwood M.B.: Asymptomatic Malaria – do they matter? *Parasitol. Today*; 3 (1987): 206-214.
41. Greenwood D.: Conflicts of interest: the genesis of synthetic antimalarial agents in peace and war. *J. Antimicrob. Chemother.*; 36 (1995): 857–872.
42. Greenwood M.B., Bojang K., Whitty J.M.C., et al.: Malaria. *Lancet*; 365 (2005): 1487-1498.
43. Grobusch M.P., Wiese A., Teichmann D.: Delayed primary attack of vivax malaria. *J. Travel Med.*; 7 (2000): 104-105.
44. Haggis A.W.: Fundamental errors in the early history of cinchona. *Bull. Hist. Med.*; 10 (1941): 417–459, 568–592.
45. Hatz C.H.: Patienten mit Migrationshintergrund – ein zunehmendes Problem in der Reisemedizin. *Mitt. Bay. Ges. Immun. Trop. Impfwesen.*; 23 (2006).
46. Hexdall A.H., Chiang W.K.: Malaria deaths following inappropriate malaria chemoprophylaxis – United States. *MMWR; Morb. Mortal. Wkly. Rep.*; 50 (2001): 597-599.
47. Jelinek T., Löscher T., Nothdurft H.D.: High prevalence of antibodies against circumsporozoite antigen of *Plasmodium falciparum* without development of symptomatic malaria in travellers to sub-Saharan Africa.. *J. Infect. Dis.*; 174 (1996): 1376–1379.
48. Jelinek T., Nothdurft H.D.: Determination of actual risk factors for malaria infection for travelers by means of measurement of circumsporozoite antibodies. *Wien Med. Wochenschr.*; 147 (1997): 471–474.
49. Jelinek T., Schulte C., Behrens R. et al.: Imported *Falciparum* Malaria in Europe: Sentinel Surveillance Data from the European Network on Surveillance of Imported Infectious Diseases. *Clin Infect Disease*. 2002; 34: 572-576
50. Jelinek T.: Stellenwert von Malaria – Schnelltests. *Flug- und Reisemedizin*; 13 (2006): 38-39.
51. Jensenius M., Ronning E.J., Blystad H. et al.: Low frequency of complications in imported

falciparum malaria: a review of 222 cases in south-eastern Norway. *Scand. J. Infect. Dis.*; 31 (1999): 73–78.

52. Johnson H.H.: *The opening up of Africa*. London: Butterworth; (1937)

53. Jomaa H., Wiesner J., Sanderbrand S. et al.: Inhibitors of the nonmevalonate pathway of isoprenoid biosynthesis as antimalarial drugs. *Science*; 285 (1999): 1573-1576.

54. Kain K.C., Harrington M.A., Tennyson S., Keystone J.S.: Imported malaria: prospective analysis of problems in diagnosis and management. *Clin. Infect. Dis.*; 27 (1998): 142–149.

55. Kihara M., Carter D.A.: The effect of *Plasmodium falciparum* on cognition: a systemic review. *Trop. Med. Int. Health*; 11 (2006): 386-397.

56. Killeen G.F., Fillinger U., Kiche J. et al.: Eradication of *Anopheles gambiae* from Brazil – lessons for Malaria control in Africa? *Lancet Infect. Dis.*; 2 (2002): 618-627.

57. Kimura M., Kawakami K., Hashimoto M. et al.: Malaria prevention and stand-by emergency treatment among Japanese travellers. *Travel. Med. Infect. Dis.*; 4 (2006): 81-85.

58. Knobloch J. (Hrsg.): *Malaria; Grundlagen und klinische Praxis*. Unimed Verlag Verlag AG Bremen-London-Boston (2002).

59. Köster-Lösche K. (Hrsg.): *Malaria, die schlechte Luft*. In: Köster-Lösche K: *Die sieben Todesseuchen*. Cobra Verlag, Husum (1989): 69-77.

60. Krause G., Schoeneberg I., Altmann D. et al.: Chemoprophylaxis and Malaria Death rates ([www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid)); *Emerg. Infect. Dis.*; 12 (2006): 3

---

61. Kun J.: Klimawandel und Malaria – Expansion. *Flug- und Reisemedizin*; 13 (2006): 36-38.

62. Lackritz E.M., Lobel H.O., Howell B.J. et al.: Imported *Plasmodium falciparum* malaria in American travelers to Africa. Implications for prevention strategies. *JAMA*; 265 (1991): 383-385

63. Landry P., Iorillo D., Darioli R. et al.: Do travelers really take their mefloquine malaria chemoprophylaxis? Estimation of adherence by an electronic pillbox. *J. Travel. Med.*; 13 (2006): 8-14.

64. Lang W., Löscher T. (Hrsg): Tropenmedizin in Klinik und Praxis, 3. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart (2000).
65. Laufer M.K., Thesing P.C., Eddington N.D. et al.: Return of Chloroquine Antimalarial Efficacy in Malawi. *N. Engl. J. Med.*; 355 (2006): 1959-1966.
66. Laveran A.: The pathology of malaria. *Lancet*; 2 (1881): 840–841.
67. Legros F., Danis M.: Surveillance of Malaria in European Union countries. *Eurosurveillance*; 3 (1998): 45-47.
68. Lell B., Faucher J.F., Missinou M.A. et al.: Malaria chemoprophylaxis with tafenoquine: a randomised study. *Lancet*; 355 (2000): 2041-2045.
69. Lewis S.J., Davidson R.N., Ross E.J. et al.: Severity of imported falciparum malaria: effect of taking antimalarial prophylaxis. *BMJ*; 305 (1992): 741-743.
70. Lobel H.O., Phillips-Howard P.A., Brandling-Bennett A.D. et al.: Malaria incidence and prevention among European and North American travellers to Kenya. *Bull. World Health Organ.*; 68 (1990): 209–215.
71. Lopez-Velez R.; Molino Morena R.: Climate change in Spain and risk of infectious and parasitic diseases transmitted by arthropods and rodents. *Rev. Esp. Salud Publica*; 79 (2005): 177-190.
72. Löscher T., Nothdurft H.D.: Malaria--rapid diagnostic tests and emergency self-medication. *Ther. Umsch.*; 58 (2001): 352-361.
73. Mackinnon M.J., Gunawardena D.M., Rajakaruna J. et al.: Quantifying genetic and nongenetic contributions to malarial infection in a Sri Lankan population. *Proc. Natl. Acad. Sci.*; 97 (2000): 12661–12666.
74. Malvy D., Pistone T., Rezvani A. et al.: Risk of malaria among French adult travellers. *Travel. Med. Infect. Dis.*; 4 (2006): 259-269.
75. Mandal B., Mitra N.K., Mukhopadhyay A.K. et al.: Emerging *Plasmodium falciparum* in an endemic area in Calcutta. *J. Indian Med. Assoc.*; 96 (1998): 328–329.
76. Mapping Malaria Risk in Africa (MARA); <http://www.mara.org.za/> (2004).

77. Martens W.J.: Climate change and malaria: exploring the risks. *Med. War.*; 11 (1995): 202–213.
78. Martens W.J., Niessen L.W., Rotmans J. et al. : Potential impact of global climate change on malaria risk. *Environ. Health Perspect.*; 103 (1995): 458–464.
79. Mc Gregor I.A.: Malaria. In : Cox FEG (Hrsg) : Illustrated history of tropical diseases. The Wellcome Trust. (1996): 230-247.
80. Mehlhorn H., Piekarski G.: *Grundriß der Parasitenkunde*. G. Fischer, Stuttgart; (1989).
81. Meissner P., Mandi G., Coulibaly B. et al.: Methylene blue for Malaria in Africa: results from a dose – finding study in combination with Chloroquin. *Malar. J.*; 5 (2006): 84.
82. Melvill C.H.: The prevention of malaria in war. In: Ross R. (Hrsg): *The prevention of malaria*. 2nd Edition. London: Murray; (1911).
83. Molle I., Petersen E., Buhl M.: Retrospective evaluation of exposure to *P. falciparum* using antibodies to circumsporozoite protein and to cultured *P. falciparum* antigens. *Scand. J. Infect. Dis.*; 31 (1999): 69–71.
84. Mühlberger N., Jelinek T., Nothdurft H.D. et al.: Effectiveness of chemoprophylaxis and other determinants of malaria in travellers to Kenya. *Trop. Med. Int. Health*; 3 (1998): 357-363.
85. Mühlberger N., Jelinek T., Behrens R.H. et al.: Age as a risk factor for severe manifestation and fatal outcome of falciparum malaria in European Patients: observations from TropNetEurop and SIMPID Surveillance Data. *Clin. Infect. Dis.*; 36 (2003): 990-995.
86. Mukabana W.R., Kannady K., Ijumba I.: Ecologists can enable communities to implement malaria vector control in Africa. *Mal. J.*; 5 (2006): 9.
87. Müller O., Jahn A.: Insektizidbehandelte Moskitonetze – hohe Bedeutung in der Malariabekämpfung in Afrika; *Tropenmedizin*; 14 (2007): 40-41.
88. Müntener P., Schlagenhauf P, Steffen R.: Imported Malaria (1985-1995): trends and perspectives. *Bull. World Health Organ.*; 77 (1999): 265-272.

89. Mwaura P., Bentsi-Enchill N.K., Harsch E.: Renewed efforts to roll back Malaria. *Africa Recovery*; 12/2 (1998); <http://www.un.org/ecosocdev/geninfo/afrec/vol12no2/nov98.htm>
90. Newton C.R., Hien T.T., White N.: Cerebral malaria. *J. Neurology Neurosurgery and Psychiatry*; 69 (2000): 433 – 441.
91. Nothdurft H.D., Jelinek T., Pechel S.M. et al.: Stand-by treatment of suspected malaria in travellers. *Trop. Med. Parasitol.*; 46 (1995): 161-163.
92. Nothdurft H.D.: Untersuchungen zur Epidemiologie und Prävention der Malaria bei Nichtimmunen. Habilitationsarbeit. Ludwig-Maximilians-Universität München; Habilitationsarbeit (1996).
93. Nothdurft H.D., Jelinek T., Bluml A. et al.: Seroconversion to circumsporozoite antigen of *Plasmodium falciparum* demonstrates a high risk of malaria transmission in travelers to East Africa. *Clin. Infect. Dis.*; 28 (1999): 641–642.
94. Nowell W.R.: Vector introduction and malaria infection on Guam. *J. Am. Mosquito Control Assoc.*; 3 (1987): 259–265.
95. Olpp G.: *Hervorragende Tropenärzte in Wort und Bild*; Verlag der ärztlichen Rundschau, Otto Gmelin, München; (1932).
96. Pechel S.M.: Untersuchung zu der von Reisenden durchgeführten Prophylaxe und Therapie der Malaria. Dissertationsarbeit. Ludwig-Maximilians-Universität München; (1997).
97. Phillips-Howard P.A., Blaze M., Hurn M. et al.: Malaria Prophylaxis: Survey of the Response of British Travellers to Prophylactic Advice. *BMJ*; 293 (1986): 932-934.
98. Poser C.M., Bruyn G.W.: *An illustrated history of malaria*. New York and London: The Parthenon Publishing Group; (1999).
99. Pryce DI, Behrens RH, Bradley DJ.: The changing pattern of imported malaria in British visitors to Kenya. *J. R. Soc. Med.*; 86 (1993): 152–153.
100. Public Health Laboratory Service: Rise in falciparum malaria imported from East Africa. *Commun. Dis. Rep. CDR. Wkly.*; 8 (1998): 177–178.

101. Rack J., Wichmann O., Kamara B. et al.: Risk and Spectrum of Diseases in Travelers to Popular Tourist Destinations. *J Travel Med* 2005; 12: 248-253
102. Raglio A., Parea M., Lorenzi N. et al.: Ten-year experience with imported malaria in Bergamo, Italy. *J. Travel. Med.*; 1 (1994): 152–155.
103. Robbins P.J., Chemiack M.G.: Review of the biodistribution and toxicity of the insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). *J. Toxicol. Environ. Health*; 18 (1986): 503-525.
104. Roberts D.R., Manguin S., Mouchet J.: DDT house spraying and re-emerging malaria. *Lancet*; 356 (2000): 330–332.
105. Rombo L.: Who needs drug prophylaxis against malaria? My personal view. *J. Travel. Med.*; 12 (2005): 217-221.
106. Romi R., Sabatinelli G., Majori G.: Malaria epidemiological situation in Italy and evaluation of malaria incidence in Italian travelers. *J. Travel. Med.*; 8 (2001): 6–11.
107. Ropers G., Krause G., Du Ry van Beest Holle M.; Stark K. et al.: Nationwide survey of the role of travel medicine in primary care in Germany. *J. Travel. Med.*; 11 (2004): 287-291.
108. Ross R.: *Memoires – with full account of the great malaria problem and its solution.* Murray, London; (1923).
109. Ross R.: On some peculiar pigmented cells found in two mosquitos fed on malarial blood. *BMJ*; 2 (1897): 1786–1788.
110. Sabatinelli G., Ejov M., Joergensen P.: Malaria in the WHO European Region (1971-1999). *Europ. Surveillance*; 6 (2001): 61-65.
111. Schadewaldt H.: Eine weltweite Plage – das Sumpffieber oder Mal – aria. Historische Einführung; In: Schneider W. (Hrsg.): *Malaria – Neue Aspekte in Diagnostik, Therapie und Prophylaxe*; Editiones Roche; (1989).
112. Schimitschek E., Werner G.T.: Behandlung der Malaria – historischer Überblick. In: Schimitschek E., Werner G.T. (Hrsg): *Malaria, Fleckfieber, Pest.* S. Hirzel Verlag, Stuttgart (1985): 38-42.



113. Schirmer R.H., Coulibaly B., Stich A. et al.: Methylene blue as an antimalarial agent – past and future. *Redox. Rep.*; 8 (2003): 272-276.
114. Schlagenhauf P., Steffen R., Tschopp A. et al.: Behavioural aspects of travellers in their use of malaria presumptive treatment. *Bull. World Health Organ.*; 73 (1995): 215-221.
115. Schlagenhauf P.: *Travelers' Malaria 2001* ; BC Decker Inc. Hamilton • London (2001).
116. Schlagenhauf P., Steffen R., Lobel H. et al.: Mefloquine tolerability during chemoprophylaxis: focus on adverse event assessments, stereochemistry and compliance. *Trop. Med. Int. Health*; 4 (1996): 485 – 494.
117. Schneider J., Langermans J.A., Gilbert S.C. et al.: A prime-boost immunisation regimen using DNA followed by recombinant modified vaccinia virus Ankara induces strong cellular immune responses against the *Plasmodium falciparum* TRAP antigen in chimpanzees. *Vaccine*; 19 (2001): 4595-4602.
118. Schöneberg I., Stark K., Altmann D. et al.: Malaria in Deutschland 1993 bis 2003. *DMW*; 130 (2005): 937-941.
119. Schöneberg I., Krause G., Ammon A. et al.: Erfassung der Malaria in Deutschland – Daten und Fakten zu den Erkrankungen in Deutschland 2000/2001. Übergang zu einem neuen Meldesystem; *Gesundheitswesen*; 65 (2003): 263-269.
120. Schöpke A., Steffen R., Gratz N.: Effectiveness of personal protection measures against mosquito bites for malaria prophylaxis in travelers. *J. Travel. Med.*; 5 (1998): 188–192.
121. Schwenke A., Brandts C., Philipps J. et al.: Declining chloroquin resistance of *Plasmodium falciparum* in Lambaréné, Gabon from 1992 to 1998. *Wien Klin. Wochenschr.*; 113 (2001): 63-64.
122. Sergent E.D.: *L'Armée d'Orient délivrée du paludisme*. Paris: Masson ; (1932).
123. Sharma V.P.: Re-emergence of malaria in India. *Indian J. Med. Res.*; 103 (1996): 26–45.
124. Shidrawi G.R.: A WHO global programme for monitoring vector resistance to pesticides. *Bull. World Health Organ.*; 68 (1990): 403–408.

125. Smoak B.L., DeFraités R.F., Magill A.J. et al.: Plasmodium vivax infections in U.S. army troops: failure of primaquin to prevent relapse in studies from Somalia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*; 56 (1997): 231-234.
126. Snounou G., Viriyakosol S., Jarra W. et al.: Identification of the four human malaria parasite species in field samples by the polymerase chain reaction and detection of a high prevalence of mixed infections. *Mol. Biochem. Parasitol.*; 58 (1993): 283-292.
127. Snow R.W., Craig M., Deichmann U. et al.: Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's non-pregnant population. *Bull. World Health Organ.*; 77 (1999): 624-640.
128. Snow R.W., Guerra C.A., Novi A.M. et al.: The global distribution of clinical episodes of *Pl. falciparum* Malaria. *Nature* 434 (2005): 214 – 217.
129. Statistisches Bundesamt Wiesbaden; Informationen zum Flugverkehr; <http://www.destatis.de>
130. Steffen R., Fuchs E., Schildknecht J. et al: Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regimens in tourists visiting east Africa. *Lancet*; 341 (1993): 1299-1303.
131. Steffen R., Lobel H.O.: Epidemiologic basics for the practice of travel medicine. *J. Wilderness Med.*; 5 (1994): 56-66.
132. Tawatsin A., Wratten S.D., Scott R.R. et al.: Repellency of volatile oils from plants against three mosquito vectors. *J. Vector Ecol.*; 26 (2001): 76-82.
133. Trape J.F., Pison G., Preziosi M.P. et al.: Impact of chloroquine resistance on malaria mortality. *C. R. Acad. Sci.*; 321 (1998): 689–697.
134. Trigg P.I., Kondrachine A.V.: The current global malaria situation. In: Sherman IW (Hrsg.): *Malaria – parasite biology, pathogenesis, and protection*. ASM Press, Washington; (1998).
135. United Nation Population Division - 2000 World Population Prospects: Population Database: The 2002 Revision; (2000). <http://esa.un.org/unpp>
136. Urban B.C., Ferguson D.J., Pain A. et al.: Plasmodium falciparum-infected erythrocytes modulate the maturation of dendritic cells. *Nature*; 400 (1999): 73-77.
137. Velema J.P., Alihonou E.M., Chippaux J.P., et al.: Malaria morbidity and mortality in children

under three years of age on the coast of Benin, West Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*; 85 (1991): 430–435.

138. Vijaykadga S., Rojanawatsirivej C., Cholpol S. et al.: In vivo sensitivity monitoring of mefloquine monotherapy and artesunate-mefloquine combinations for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Thailand in 2003. *Trop. Med. Int. Health*; 11 (2006): 211-219.

139. Weber R., Schlagenhauf P., Amsler L. et al.: Knowledge, attitudes and practices of business travelers regarding malaria risk and prevention. *J. Travel. Med.*; 10 (2003): 219 – 224.

140. Wernsdorfer G.: Social and Economic Aspects of Malaria and its Control; In: Wernsdorfer W.H., McGregor I. (Hrsg): *Malaria, Principles and Practice of Malariology*; Churchill Livingstone, Edinburgh-London-Melbourne-New York (1988): 1421-1472.

141. Wikipedia, Online Enzyklopädie; [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org) : Informationen zur Chrysantheme; (2006).

142. World Health Organization (WHO): Communicable disease profile: Afghanistan and neighbouring countries. WHO/CDS 2002. Geneva: WHO; (2002).

143. World Health Organization (WHO): <http://who.int/topics/malaria/en> (2006).

144. Zastrow K.D.: Malaria—Erkrankungen in Deutschland 1987–1991. *Bundesgesundheitsblatt*; 11 (1993): 476–481.

145. Zuckermann J.N.: Preventing Malaria in UK Travelers. *BMJ*; 329 (2004): 305-306.

## **7. Tabellen-, Abbildungs- und Abkürzungsverzeichnis**

### Tabellenverzeichnis:

<b>Tabellen nummer</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>Quelle</b>	<b>Lokalisation</b>
1	Fieberzyklus	1. Knobloch J. (Hrsg.): Malaria; Grundlagen und klinische Praxis. Unimed Verlag Verlag AG Bremen-London-Boston (2002).  2. Lang W., Löscher T. (Hrsg): Tropenmedizin in Klinik und Praxis, 3. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart (2000)	Seite 23
2	Prophylaxeempfehlungen der WHO anhand des Malariarisikos	World Health Organization International Travel and Health; Genf (2007); Chapter 7; Seite 150 <a href="http://www.who.int/ith/countries/vaccination/en/">http://www.who.int/ith/countries/vaccination/en/</a>	Seite 34
3	Chemoprophylaxeempfehlungen der DTG für die in vorliegender Arbeit untersuchten malariaendemischen Reiseländer	1. Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft: Empfehlungen zur Malariaphylaxe; <a href="http://www.dtg.mwn.de">www.dtg.mwn.de</a> ; 2. World Health Organization; International Travel and Health; Genf (2007); Chapter 7; Seite 150 <a href="http://www.who.int/ith/countries/vaccination/en">http://www.who.int/ith/countries/vaccination/en</a>	Seite 34 – 38
4	Globale Verteilung der Malariassp.	Schlagenhauf PL et al: Travelers´ Malaria; BC Decker Inc. Hamilton • London (2001); Chapter 3; Seite 59	Seite 44
5	Abhängigkeiten der Transmissionsintensität	Schlagenhauf PL et al: Travelers´ Malaria; BC Decker Inc. Hamilton • London (2001); Chapter 3; Seite 57	Seite 45
6	Charakteristika der Endemizitätsgrade	Schlagenhauf PL et al: Travelers´ Malaria; BC Decker Inc. Hamilton • London (2001); Chapter 3; Seite 58-59	Seite 49
7	Zeitlicher Verlauf der Letalität der importierten Malaria in Deutschland	Schöneberg I., Krause G et al: Erfassung der Malaria in Deutschland – Daten und Fakten zu den Erkrankungen in Deutschland 2000/2001. Übergang zu einem neuen Meldesystem; Gesundheitswesen; 65 (2003): 263- 269.3/2004	Seite 73

Abbildungsverzeichnis:

<b>Abb.-nummer</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>Quelle</b>	<b>Lokalisation</b>
1	Global Verteilung der Malaria 1946	Schlagenhauf PL et al: Travelers´ Malaria; BC Decker Inc. Hamilton • London (2001); Chapter 2; Seite 27	Seite 7
2	Globale Verteilung der Malaria 2005	World Health Organization (WHO): World Malaria Report 2005 Hay SI, Guerra CA, Snow RW. Determination of country populations at malaria risk of different endemicities: report on agreement to perform work (APW) for WHO/Roll Back Malaria. Oxford, Oxford University, Department of Zoology, August 2004	Seite 7 und 43
3	Alphonse Laveran	<a href="http://www.wikipedia.org">www.wikipedia.org</a> : Informationen zur Malaria	Seite 14
4	Ronald Ross and his portable microscope in Darjeeling, May, 1898	Schlagenhauf PL et al: Travelers´ Malaria; BC Decker Inc. Hamilton • London (2001); Chapter 1; Seite 7	Seite 14
5	Lebenszyklus Malariaparasiten	Schlagenhauf PL et al: Travelers´ Malaria; BC Decker Inc. Hamilton • London (2001);Chapter 5; Seite 105	Seite 20
6	Chrysantheme	<a href="http://www.wikipedia.de/chrysantheme">www.wikipedia.de/chrysantheme</a>	Seite 32
7	Morbidität und Mortalität pro 100.000 nichtimmunen Tropenreisenden bei einer Expositionszeit von einem Monat ohne Chemoprophylaxe	Schlagenhauf PL et al: Travelers´ Malaria; BC Decker Inc. Hamilton • London (2001); Chapter 7; Seite 151	Seite 52
8	Saisonale Transmissionsintensität der Malaria auf dem afrikanischen Kontinent	Mapping Malaria Risk in Africa MARA; <a href="http://www.mara.org.za">www.mara.org.za</a> South African Medical Research Council Congella/Durban; 4013 South Africa	Seite 79

Erklärung der Abkürzungen:

ARDS..... Adult Respiratory Distress Syndrom

BSeuch G.. Bundesseuchen-Gesetz

CD 4..... CD 4 – T – Lymphozyt

CD 8..... CD 8 – T – Lymphozyt

CD 36..... platelet endothelial adhesion molecule

CDC..... Centre for Disease Control (USA)

CO 2..... Kohlendioxyd

CRM..... Centrum für Reisemedizin – Infodienst

CS – AK..... Circum – Sporozoiten Oberflächen - Antigen

DALYs..... disease adjusted life years lost

DDT..... Dichlordiphenyltrichloräthan

DEET..... N,N – Diethyl – m – Toluamid

DNA/DNS... Desoxyribonukleinsäure

DTG..... Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit

EIR..... Entomologische Inokulationsrate

EKG..... Elektrokardiogramm

ELISA..... enzyme – linked immuno sorbent assay

EU..... Europäische Union

HLA..... Humanes Leukozyten Antigen

HRP 2..... Histidinreiches Protein 2

IfSG..... Infektionsschutz – Gesetz

Ig E ..... Immunglobulin E

IL – 1..... Interleukin – 1

KAP..... Knowledge Attitude Practise

M..... Malaria

MARA..... Mapping Malaria Risk in Africa

MDR..... multidrug resistant

MEMS..... Medication Event Monitoring System

NO..... Stickstoffmonoxid

NST..... Notfall – Selbsttherapie

PCR..... Polymerase - Kettenreaktion

PfEMP – 1..... Plasmodium falciparum Erythrocyte Membran Protein – 1

Pl..... Plasmodium

pLDH..... parasitenspezifische Laktatdehydrogenase

RBM..... Roll Back Malaria (Initiative)

RDT..... Rapid diagnostic test

RKI..... Robert Koch Institut

TNF – alpha.... Tumor Nekrose Faktor alpha

UNDP..... United Nations Development Programme

UNICEF..... United Nations International Children`s Emergency Fund

VFR..... Visiting friends and relatives

WHO..... World Health Organisation



### **Danksagung:**

Mein besonderer Dank richtet sich an:

Herrn Professor Dr. med. Hans Dieter Nothdurft der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Ludwig-Maximilians Universität München für seine permanente Bereitschaft einer stets hilfreichen Betreuung, v.a. in Bezug auf sein anschauliches Heranführen an das Thema sowie die Begleitung der wissenschaftlichen Erarbeitung der Untersuchungsdaten. Danke für die mir gegebene Möglichkeit der freien Gestaltung und der Interpretation der Ergebnisse. Dadurch wurde mein Interesse am Fachgebiet Tropenmedizin und an wissenschaftlichen Arbeiten geweckt.

Herzliche Danksagung an:

Herrn Professor Dr. med. Thomas Löscher, Leiter der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Ludwig-Maximilians Universität München für das mir angebotene und überlassene Dissertationsthema.

Herrn Privatdozent Dr. med. G. Krause sowie Frau Dr. med. I. Schöneberg, Mitarbeiter des Robert Koch Instituts in Berlin, für Ihre großzügige Bereitschaft, mir das notwendige Datenmaterial über die in Deutschland über den Zeitraum 1993 bis 2005 dem Robert Koch Institut gemeldeten Malariafälle zur Evaluierung zur Verfügung zu stellen.

Meinen Vater, Herrn Professor Dr. med. Peter Stingl, der meinen beruflichen Werdegang immer beratend begleitete und mich zu wissenschaftlicher Arbeit anregte.

## **Curriculum Vitae:**

### **Persönliche Daten**

Name	Thomas Stingl
Geburtsdatum	22.01.1975
Geburtsort	Freetown/Sierra Leone
Nationalität	deutsch
Anschrift	Thomas Stingl Lechbruckerstrasse 10 86989 Steingaden Telefon: 0176/20556428 Email: t.stingl@gmx.de
Familienstand	ledig

### **Berufliche Daten:**

Momentane Tätigkeit:	Assistenzarzt im Kreiskrankenhaus Füssen/Allgäu Innere Abteilung/Prof. Dr. med. H. Kremer Seit Juli 2005 bis Juni 2007
Bisherige Tätigkeit	1. Sechsmonatige Rotation in Geriatrie und Pulmonologie am Torbay Hospital, Devon/Großbritannien von August 2004 bis Feb. 2005 in  2. Einjährige Rotation in General Surgery, Cardiology und Breast Surgery James Paget Hospital, Norfolk/Großbritannien von Juli 2003 bis August 2004

### **Schulbildung**

1981-1985	Grundschule Steingaden/Oberbayern
1985-1994	Gymnasium Hohenschwangau/Allgäu
Juni 1994	Abschluss am Gymnasium Hohenschwangau mit Abitur

### **Studium:**

- 1995-1997      Medizinstudium an der Justus-Liebig-Universität in Giessen
- 1997-1998      Zivildienst in der Bildungs- und Erholungsstätte Langau
- 1998-2002      Medizinstudium an der Justus-Liebig-Universität in Giessen
- 9/2001-1/2002   PJ-Tertial Dermatologie im Uniklinikum Giessen.
- 1/2002-6/2002   PJ-Tertial Innere Medizin an der Universidad Complutense Madrid/Spanien.
- 6/2002-10/2002 PJ-Tertial Chirurgie am Kantonsspital Luzern, Schweiz.
13. November 2002    **Abschluss mit 3. Staatsexamen** an der Justus-Liebig Universität.

### **Praktika und Famulaturen**

- 2-3/1995          Pflegepraktikum im St. Vinzenz Krankenhaus in Pfronten/Deutschland.
- 9/1998            Vierwöchige Famulatur in der BG - Unfallklinik Murnau/Deutschland.
- 3/1999            Vierwöchige Famulatur in der Inneren Medizin in Füssen/Deutschland.
- 9/1999            Vierwöchige Famulatur am Hospital Ruis Razetti in Barinas/Venezuela.
- 3/2000            Vierwöchige Famulatur in der Gemeinschaftspraxis Allgemeinmedizin und Tropenmedizin Prof. Stingl/Dr. Brandl in Steingaden/Deutschland.

### **Audits/Präsentationen**

Behandlung instabiler Angina mit ST-Streckensenkung oder Myokardinfarkten ohne ST-Streckenhebung im Department of Cardiology/James Paget Hospital, Great Yarmouth/Great Britain 2004.

Postoperative Fever on surgical wards. Presentation in Morbidity/Mortality Meeting; James Paget Hospital/Great Britain 2003.

Graves Disease; Epidemiology, Symptoms, Treatment; Presented at Care of the Elderly Meeting Septembre 2004. Torbay Hospital, Devon/Great Britain.